

## HUBUNGAN USIA DENGAN GAMBARAN FOTO TORAKS PASIEN COVID-19 DI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG

Anindita Putri Nurhasnanti<sup>1</sup>, Mohamad Arif<sup>2</sup>, Hadi Sarosa<sup>3</sup>, Rino Arianto Marswita<sup>2</sup>, Shelly Tjahyadewi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Semarang

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Semarang

<sup>3</sup>Bagian Ilmu Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Semarang

<sup>4</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher (THT-KL) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Semarang

Submitted: March 2022

Accepted: June 2022

Published: September 2022

### ABSTRAK

World Health Organization melaporkan terdapat 61, 8 juta kasus dan lebih dari 1, 4 juta kasus kematian secara global yang dilaporkan per tanggal 29 November 2020. Pemeriksaan radiologi foto toraks merupakan salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk melihat gambaran abnormalitas pada jaringan interstitial paru dan sekitarnya. *Brixia Score* pada foto toraks dapat menunjukkan perkembangan penyakit COVID-19. Usia merupakan salah 1 prediktor faktor risiko COVID-19 yang mempengaruhi sistem imun dan dapat mempengaruhi gambaran foto toraks. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan usia dengan gambaran foto toraks pada pasien COVID-19. Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Populasi penelitian ini yaitu pasien Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 hingga Januari 2021 dengan COVID-19 dengan sampel sebanyak 50 pasien dengan teknik *Purposive Sampling*. Teknik analisis data menggunakan uji korelasi *Spearman*. Hasil uji statistik didapatkan terdapat hubungan usia dengan gambaran radiologi berdasarkan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 ( $p = 0,000$ ), dan memiliki keeratan sedang ( $r = 0,473$ ). Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara usia dengan gambaran foto toraks berdasarkan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Kata Kunci : COVID-19, usia, foto toraks

### ABSTRACT

World Health Organization reported that there were 61.8 million cases and more than 1.4 million deaths globally as of November 29, 2020. Chest radiography is one of the examinations used to view abnormalities in the lung interstitial tissue and its surroundings. The *Brixia score* on a chest X-ray can indicate the progression of COVID-19 disease. Age is one of the risk predictors of COVID-19 that affects the immune system and can affect the chest x-ray image. This study aims to determine the relationship between age and chest x-ray in COVID-19 patients at the Sultan Agung Islamic Hospital, Semarang. This research is analytic observational research with a cross-sectional design. The population in this study were COVID-19 patients at the Sultan Agung Islamic Hospital, Semarang for the period from June 2020 to January 2021 with a sample of 50 patients using the *Purposive Sampling* technique. The data analysis technique used the *Spearman* correlation test. The test results showed that there was a relationship between age and radiology based on the *Brixia Score* in COVID-19 patients ( $p = 0.000$ ), and had moderate closeness ( $r = 0.473$ ). The results of this study can be said that there is a relationship between the beginning and the photo description based on the *Brixia Score* in COVID-19 patients at the Sultan Agung Islamic Hospital, Semarang.

Keywords: COVID-19, age, chest X-ray

---

Korespondensi: aninditaputrin@std.unissula.ac.id

## Pendahuluan

Penyakit Coronavirus 2019 merupakan wabah yang bermula pada akhir tahun 2019 yaitu pada 12 Desember 2019. Sebagian besar kasus penyakit ini, diduga bermula dari pasar lokal ikan laut yang berada di kota Wuhan, yang sudah berkembang sangat pesat. Namun penyakit tersebut kini telah berkembang sehingga dapat menginfeksi sesama manusia, sehingga menjadi penyakit pandemi.<sup>1</sup> Menurut laporan dari WHO (World Health Organization) terdapat 61, 8 juta kasus dan lebih dari 1,4 juta kasus kematian secara global yang dilaporkan per tanggal 29 November 2020. Negara Indonesia dilaporkan secara mingguan oleh WHO per tanggal 29 November 2020 dengan 34.691 kasus baru dan terdapat peningkatan kasus kematian sebesar 39% jika dibandingkan dengan minggu sebelumnya.<sup>2</sup>

Human Coronavirus (HcoVs) telah ditemukan pada tahun 1960 dan memiliki gejala flu biasa. Beberapa tahun kemudian, muncul Coronavirus yang lebih berkembang yaitu Coronavirus yang telah menjadi penyebab wabah SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) dan MERS-Cov (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*).<sup>3</sup>

Pemeriksaan radiologi foto toraks merupakan salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk melihat gambaran abnormalitas pada jaringan interstitial paru dan sekitarnya.<sup>4</sup> Penilaian keparahan secara semi-kuantitatif salah satunya dengan menggunakan *Chest X-Ray severity index (CXR score)* atau *Brixia Score*. *Brixia Score* dengan skala maksimal 18 poin, dapat menunjukkan perkembangan penyakit serta menghindari salah tafsir secara deskriptif.<sup>5,6</sup> Rumah sakit dan klinik di Indonesia lebih banyak menggunakan

foto toraks karena penggunaannya yang lebih aman dan murah.<sup>7,8</sup> Usia merupakan salah satu prediktor faktor risiko COVID-19, Usia berpengaruh terhadap respons sistem imun dalam meningkatkan produksi sitokin, yang akan mengakibatkan badai sitokin.<sup>9,10</sup> Pada keadaan badai sitokin yakni terjadi peningkatan *Reactive Oxygen Species (ROS)* dan *Neutrophil Extracellular Traps (NETs)* yang akan mengakibatkan kerusakan paru dan akumulasi cairan. Gambaran radiologi foto toraks pada keadaan ini akan terlihat sebagai infiltrat.<sup>11</sup>

Penelitian dengan studi retrospektif yang dilakukan pada 56 pasien pneumonia COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Provinsi Hainan dengan rentang waktu pada 15 Januari 2020 hingga 18 Februari 2020 didapatkan hasil adanya perbedaan yang signifikan secara statistik dengan nilai  $p < 0,001$  dan didapatkan pula hasil skor *Pneumonia Index Severity (PSI) grade IV* dan *V* yang secara signifikan lebih tinggi terjadi pada pasien lanjut usia dibandingkan dengan pasien muda.<sup>12</sup>

Berdasarkan penjabaran latar belakang di atas maka peneliti ingin mengetahui dan mengkaji apakah terdapat hubungan usia dengan gambaran radiologi foto toraks pada pasien COVID-19 terkonfirmasi positif yang dinilai tingkat keparahannya menggunakan *CXR score/Brixia Score*, karena hasil gambaran radiologi foto toraks di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang sesuai dengan sistem skoring tersebut, dan gambaran radiologi merupakan salah 1 dari 10 prediktor faktor risiko yang signifikan secara statistik.<sup>9</sup>

## Metode Penelitian

Populasi pada penelitian ini yaitu 582 pasien rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung

Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021 didapatkan 157 pasien yang termasuk kriteria inklusi dan ditetapkan sebanyak 50 pasien sebagai sampel penelitian dengan teknik *purposive sampling*. Sumber data merupakan data sekunder yang diambil dari rekam medis. Teknik analisis data menggunakan uji korelasi *Spearman*.

**Hasil Penelitian**

Karakteristik Pasien COVID-19 berdasarkan jenis kelamin, usia, dan

jumlah skor Brixia di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Juni 2020 hingga Januari 2021 dapat dilihat pada tabel 1. Karakteristik Usia dan Jenis Kelamin Pasien COVID-19 dapat dilihat pada tabel 2. Hubungan Usia dengan Jumlah Skor Brixia Pada Pasien COVID-19 dapat dilihat pada tabel 3. Hubungan Jenis Kelamin dengan Gambaran Radiologi pasien COVID-19 dapat dilihat pada tabel 4. Hasil analisis bivariat dapat dilihat pada tabel 5.

**Tabel 1.** Karakteristik Pasien COVID-19 Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, dan Jumlah Skor Brixia

<b>Karakteristik</b>	<b>Frekuensi (Orang)</b>	<b>Presentase (%)</b>
Jenis Kelamin		
Laki-laki	27	54,0
Wanita	23	46,0
Kelompok usia		
18 - 39 tahun	23	46,0
40 - 59 tahun	20	40,0
≥ 60 tahun	7	14,0
Jumlah Skor Brixia		
0	9	18,0
1	2	4,0
2	1	2,0
3	3	6,0
4	2	4,0
5	4	8,0
6	1	2,0
7	3	6,0
8	5	10,0
9	2	4,0
10	3	6,0
11	2	4,0
12	2	4,0
13	2	4,0
14	1	2,0
15	3	6,0
16	1	2,0
17	4	8,0
18	0	0

**Tabel 2.** Karakteristik Usia dan Jenis Kelamin Pasien COVID-19

Usia	Jenis Kelamin				Total	
	Laki-Laki		Perempuan		Frekuensi (Orang)	Presentase (%)
	Frekuensi (Orang)	Presentase (%)	Frekuensi (Orang)	Presentase (%)		
18 – 39 tahun	13	56,5	10	43,5	23	100,0
40 – 59 tahun	10	50,0	10	50,0	20	100,0
≥ 60 tahun	4	57,1	3	42,9	7	100,0
<b>Total</b>	27	54,0	23	46,0	50	100,0

**Tabel 3.** Hubungan Usia dengan Jumlah Skor Brixia Pada Pasien COVID-19

Jumlah Skor Brixia	Usia						Total		Nilai <i>p</i>	Nilai <i>r</i>
	18 - 39 tahun		40 - 59 tahun		≥ 60 tahun		Frekuensi (Orang)	Presentase (%)		
	Frekuensi (Orang)	Presentase (%)	Frekuensi (Orang)	Presentase (%)	Frekuensi (Orang)	Presentase (%)				
0	7	30,4	2	10,0	0	0,0	9	18,0	0,000	0,473
1	2	8,7	0	0,0	0	0,0	2	4,0		
2	0	0,0	1	5,0	0	0,0	1	2,0		
3	3	13,0	0	0,0	0	0,0	3	6,0		
4	1	4,30	0	0,0	1	14,3	2	4,0		
5	2	8,7	1	5,0	1	14,3	4	8,0		
6	0	0,0	1	5,0	0	0,0	1	2,0		
7	3	13,0	0	0,0	0	0,0	3	6,0		
8	1	4,3	2	10,0	2	28,6	5	10,0		
9	1	4,3	1	5,0	0	0,0	2	4,0		
10	1	4,3	1	5,0	1	14,3	3	6,0		
11	1	4,3	1	5,0	0	0,0	2	4,0		
12	0	0,0	2	10,0	0	0,0	2	4,0		
13	0	0,0	1	5,0	1	14,3	2	4,0		
14	0	0,0	1	5,0	0	0,0	1	2,0		
15	1	4,3	2	10,0	0	0,0	3	6,0		
16	0	0,0	0	0,0	1	14,3	1	2,0		
17	0	0,0	4	20,0	0	0,0	4	8,0		
<b>Total</b>	23	46,0	20	40,0	7	14,0	50	100,0		

**Tabel 4.** Hubungan Jenis Kelamin dengan Gambaran Radiologi Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19

Jumlah Skor Brixia	Jenis Kelamin				Total		Nilai p
	Laki-Laki		Perempuan		Frekuensi (Orang)	Presentase (%)	
	Frekuensi (Orang)	Presentase (%)	Frekuensi (Orang)	Presentase (%)			
0	3	11,1	6	26,1	9	18,0	0,074
1	0	0,0	2	8,7	2	4,0	
2	0	0,0	1	4,3	1	2,0	
3	2	7,4	1	4,3	3	6,0	
4	2	7,4	0	0,0	2	4,0	
5	2	7,4	2	8,7	4	8,0	
6	0	0,0	1	4,3	1	2,0	
7	3	11,1	0	0,0	3	6,0	
8	2	7,4	3	13,0	5	10,0	
9	2	7,4	0	0,0	2	4,0	
10	2	7,4	1	4,3	3	6,0	
11	0	0,0	2	8,7	2	4,0	
12	0	0,0	2	8,7	2	4,0	
13	1	3,7	1	4,3	2	4,0	
14	1	3,7	0	0,0	1	2,0	
15	3	11,1	0	0,0	3	6,0	
16	1	3,7	0	0,0	1	2,0	
17	3	11,1	1	4,3	4	8,0	
<b>Total</b>	27	54,0	23	46,0	50	100,0	

**Tabel 5.** Hasil Analisis Bivariat

Variabel	Nilai p	Keterangan
Usia	0,000	Terdapat Hubungan
Jenis Kelamin	0,074	Tidak Terdapat Hubungan

**Pembahasan**

Pada penelitian ini didapatkan bahwa kelompok usia yang paling banyak adalah usia 18-39 tahun yaitu sebanyak 23 dari 50 pasien. Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Albrandt-Salmeron *et al* (2021) pada 1.000 subjek yang dibagi menurut usia menjadi 7 kelompok usia, dan didapatkan bahwa kelompok usia paling banyak terdapat pada usia 60-69 tahun. Perbedaan hasil pada penelitian

ini dapat dikarenakan kriteria inklusi pada penelitian sebelumnya terdapat penyakit komorbiditas seperti hipertensi dan Diabetes Mellitus, sedangkan penyakit komorbiditas tersebut pada penelitian ini merupakan kriteria eksklusi.<sup>13</sup> Pada pengobatan hipertensi dapat menyebabkan peningkatan ekspresi ACE2, dan dapat terjadi penurunan imunitas pada diabetes mellitus.<sup>14,15</sup> Penyakit komorbiditas lebih banyak didapatkan pada pasien

dengan lanjut usia dibandingkan dengan usia muda.<sup>10</sup>

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pasien berusia  $\geq 60$  tahun merupakan pasien yang paling sedikit yaitu sebanyak 7 dari 50 pasien. Hal tersebut dapat dikarenakan pada lanjut usia memiliki mobilitas yang lebih rendah jika dibandingkan dengan usia yang lebih muda. Usia muda merupakan usia yang produktif dan memiliki tingkat mobilitas serta aktivitas di luar yang lebih tinggi sehingga kemungkinan untuk terinfeksi COVID-19 lebih besar.<sup>16</sup> Hasil karakteristik usia tersebut dapat juga dikaitkan dengan karakteristik *Brixia Score*. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa skor 0 merupakan skor yang paling banyak didapatkan. Hal ini dapat dikarenakan pada usia 18-39 tahun yaitu termasuk usia muda yang memiliki sistem imun yang lebih baik dibandingkan dengan usia yang lebih tua.<sup>12</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara usia dengan gambaran foto toraks berdasarkan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 ( $p = 0,000$ ). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Borghesi *et al* (2020) pada 783 subjek dan dibagi menjadi 7 kelompok usia ( $p < 0,0001$ ) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan *CXR Score* atau dapat juga disebut dengan *Brixia Score*.<sup>17</sup> *Brixia Score* memiliki hubungan yang kuat dengan tingkat keparahan penyakit dan *outcome* pada masing-masing pasien COVID-19.<sup>5</sup> Namun, terdapat perbedaan kriteria yaitu pada penelitian ini mengendalikan beberapa penyakit di antaranya seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit penyerta paru, CKD (*Chronic Kidney Disease*), dan CHF (*Congestive Heart Failure*) dengan menetapkan kriteria eksklusif, sedangkan pada penelitian

sebelumnya, penyakit-penyakit tersebut tidak dikendalikan.<sup>17</sup>

Penyakit komorbiditas merupakan faktor risiko penyakit COVID-19. Penyakit penyerta paru seperti PPOK dan pengobatan pada hipertensi dapat meningkatkan reseptor ACE2.<sup>14,18</sup> Pada Diabetes Mellitus, CKD, dan CHF, terjadi penurunan imunitas, sehingga dapat meningkatkan keparahan pada COVID-19.<sup>15,19,20</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Albrandt-Salmeron *et al* (2021) pada 1.000 pasien, menyatakan bahwa terdapat korelasi yang lemah antara usia dengan *CXR Score* / *Brixia Score* dengan nilai  $p < 0,001$  dan nilai  $r = 0,225$ .<sup>13</sup> Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yasin *et al* (2020) menyatakan bahwa terdapat hubungan antara usia dengan *outcome* yang didapatkan oleh pasien COVID-19 ( $p = 0,008$ ).<sup>21</sup>

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa proporsi jenis kelamin laki – laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu sebanyak 27 pasien (54,0%) dan menunjukkan bahwa proporsi terbanyak jenis kelamin laki-laki terdapat pada kelompok usia 18-39 tahun yaitu sebanyak 13 pasien (56,5%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yasin *et al* (2020) menunjukkan bahwa mayoritas pasien COVID-19 adalah laki-laki sebanyak 261 dari 350 pasien (74,6%).<sup>21</sup> Menurut Chen *et al* (2020), yang dilakukan pada 99 pasien di Rumah Sakit Jinyintan Wuhan, didapatkan bahwa terdapat lebih banyak pasien laki-laki sebanyak 67 pasien dibandingkan dengan perempuan.<sup>22</sup> Hasil proporsi penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Toussie *et al* (2020) menyebutkan bahwa terdapat lebih banyak pasien laki-laki sebanyak 210 dari 338 pasien (62%).<sup>23</sup> Berdasarkan hasil penelitian ini, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis

kelamin dengan gambaran foto toraks berdasarkan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 dengan nilai  $p = 0,074$ .

Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yasin *et al* (2020) menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan *outcome* keparahan yang dihasilkan oleh pasien ( $p = 0,025$ ).<sup>21</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Toussie *et al* (2020) menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara jenis kelamin laki-laki dengan risiko peningkatan skor radiologi toraks.<sup>23</sup> Perbedaan hasil penelitian tersebut dapat terjadi dikarenakan perbedaan jumlah sampel dan kriteria penelitian terkait faktor komorbiditas. Sampel pada penelitian yang dilakukan oleh Yasin *et al* (2020) dan Toussie *et al* (2020) lebih banyak dibandingkan dengan penelitian ini.<sup>21,23</sup>

Secara teoritis, laki-laki lebih lebih berisiko menderita COVID-19. Hal tersebut berkaitan dengan kebiasaan merokok yang lebih sering dilakukan oleh laki-laki dibandingkan perempuan. Merokok dapat menyebabkan ACE2 meningkat di paru-paru, yang dimana reseptor ACE2 merupakan tempat utama dimulainya mekanisme infeksi COVID-19.<sup>24,25</sup> Faktor imunologi juga dapat mempengaruhi variabel jenis kelamin. Produksi antibodi pada perempuan lebih tinggi jika dibandingkan dengan laki-laki. pada laki-laki juga cenderung memiliki level IL-6 yang lebih tinggi, sehingga dapat dikaitkan dengan *outcome* yang lebih buruk.<sup>26</sup> Faktor lainnya yang dapat mempengaruhi yaitu hormon. Hormon estrogen pada perempuan diketahui dapat meningkatkan respons imun untuk menyerang COVID-19. Hormon testosteron pada laki-laki dapat dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular, dimana hormon testosteron dapat mengaktifasi inflamasi myokardial, sedangkan

hormon estrogen memiliki efek protektif pada penyakit tersebut.<sup>26</sup>

## Simpulan dan Saran

Kesimpulan pada penelitian ini yaitu pada variabel usia didapatkan bahwa usia 18-39 tahun sebanyak 23 pasien (46,0%), usia 40-59 tahun sebanyak 20 pasien (40,0%), dan usia  $\geq 60$  tahun sebanyak 7 pasien (14,0%) dan terdapat hubungan dengan semakin meningkatnya usia, maka jumlah skor *Brixia* akan semakin meningkat pada pasien COVID-19. Saran pada penelitian ini yaitu dapat dilakukan penelitian tentang hubungan usia dengan gambaran foto toraks pada pasien COVID-19, dengan pengambilan data secara langsung, menyeluruh dan lebih lengkap, sehingga informasi data yang didapatkan akan lebih akurat. Hal tersebut perlu dilakukan agar dapat melengkapi data dalam penelitian secara optimal.

## Daftar Pustaka

1. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798):270-273.
2. WHO. 2020. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. (Online) tersedia di <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201012-weekly-epi-update-9.pdf>
3. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016; 24(6):490–502.
4. Cleverley J, Piper J, Jones MM. The role of chest radiography in

- confirming covid-19 pneumonia. *BMJ*. 2020; 370: m2426.
5. Maroldi R, Rondi P, Agazzi GM, Ravanelli M, Borghesi A, Farina D. Which role for chest x-ray score in predicting the outcome in COVID-19 pneumonia? *Eur Radiol*. 2020; 2(December 2019).
  6. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Medica*. 2020;125(5):509-513.
  7. Risnawati D, Ali RH, Tubagus V. Gambaran Hasil Pemeriksaan Foto Toraks Pada Pasien Baru Yang Melakukan Pemeriksaan Toraks Foto Di Bagian/Smf Radiologi Blu Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Juni-Oktober 2014. *e-CliniC*. 2015;3(1).
  8. Susila I, Sukandar, Yuniarsari L, Suyatno F. Perancangan Perangkat Sinar-X Digital untuk Diagnosis Medis. *Pros Pertem Ilm Rekayasa Perangkat Nukl*. 2012; (November):240-252.
  9. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *Jama Intern Med*. 2020; 180(8):108-1089.
  10. Kang SJ, Jung SI. Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *IC*. 2020; 52(2):154-164.
  11. Serebrovska ZO, Chong EY, Serebrovska T V., Tumanovska L V., Xi L. Hypoxia, HIF-1 $\alpha$ , and COVID19 from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin*. 2020; 41(12):1539-1546.
  12. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020; 80(6):e14-e18.
  13. Albrandt-Salmeron A, Espejo-Fonseca R, Roldan-Valadez E. Correlation between Chest X-Ray Severity in COVID-19 and Age in Mexican-Mestizo Patients: An Observational Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2021; 2021:5571144.
  14. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med*. 2020; 27(3):1-7.
  15. Klekotka RB, Mizgala E, Król W. The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015; 83(5):401-408.
  16. Elviani R, Anwar C, Sitorus RJ. Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19. *Jambi Med J*. 2021; 9(2):204-209.
  17. Borghesi A, Zigliani A, Masciullo R, Golemi S, Maculotti P, Farina D, et al. Radiographic severity index in COVID-19 pneumonia: relationship to age and sex in 783 Italian patients. *Radiol Medica*. 2020; 125(5):461-464.
  18. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J*. 2020; 56(2):1-9.
  19. Bader F, Manla Y, Athallah B, Starling RC. Heart failure and hypertension. *Heart Failure Reviews*. 2020; 26:171-80.
  20. D'Marco L, Puchades MJ, Romero-Parra M, Gimenez-Civera E, Soler MJ, Ortiz A, et



- al. Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2020; 13(3):297-306.
21. Yasin R, Gouda W. Chest X-ray findings monitoring COVID-19 disease course and severity. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2020.; 51(193).
22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223):507-513.
23. Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, Cedillo MA, Manna S, Maron SZ, et al. Clinical and chest radiography features determine patient outcomes in young and middle-aged adults with COVID-19. *Radiol.* 2020; 297(1):E197–206.
24. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4):e20.
25. Cai G. Bulk and Single-Cell Transcriptomics Identify Tobacco-Use Disparity in Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of 2019-nCov. *Preprints.* 2020; 2020020051.
26. Falahi S, Kenarkoohi A. Sex and gender differences in the outcome of patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(1):151-152.