

Gambaran Diabetes Melitus Sebagai Komorbid Pada Kejadian Covid-19 : *Scoping Review*

Laili Hikmawati^{1*}, Sugiharto²

^{1,2} Program Studi Sarjana Keperawatan, Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan

*email: Lailihikmawati10februari2000@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the comorbidities most susceptible to COVID-19 infection. The morbidity and mortality rates for diabetic patients who are infected with COVID-19 are also very high. This is related to blood sugar levels, immunity, and DM complications. The study aimed to describe DM as a comorbid of COVID-19. The study applied a scoping review method, by searching for articles through PubMed and ProQuest. The inclusion criteria are articles published in 2019-2021, and the respondents are diabetic patients. The results show that the average age of diabetic patients who infected COVID-19 was 64.24 years old, and mostly (52.7%) were female. Type 2 DM is most infected compared to other types of DM. The ACE-2 receptor owned by DM patients is the entry point for the SARS-CoV-2 virus into the human body. Blood glucose levels are a factor in the severity of COVID-19 patients with DM. Moreover, it is necessary to consider the administration of antidiabetics in the setting of COVID-19 related to the risk of hypoglycemia or other side effects. The progression of COVID-19 in patients with co-morbidities of diabetes mellitus is influenced by the stability of blood glucose levels and length of suffering. Therefore, it is recommended to monitor blood sugar levels regularly. For diabetic patients, it is advisable to always maintain health protocols because hyperglycemia conditions can stimulate chronic inflammation and weaken the immunity system against infection.

Keywords: Comorbid, COVID-19, Diabetes Mellitus, Scoping Review

Abstrak

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit penyerta yang paling rentan terinfeksi COVID-19. Angka morbiditas dan mortalitas pada diabetisi yang terinfeksi COVID-19 pun sangat tinggi. Hal tersebut terkait dengan kadar gula darah, imunitas, dan juga komplikasi dari DM. Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan DM sebagai komorbid pada kejadian COVID-19. Penelitian ini menggunakan metode *scoping review*, dengan mencari artikel melalui PubMed dan ProQuest. Artikel yang dianalisis adalah artikel yang diterbitkan 2019-2021, dengan respondennya adalah pasien DM. Berdasarkan hasil review dari kelima artikel diperoleh rata-rata usia diabetisi yang terinfeksi COVID-19 adalah 64,24 tahun, dimana 52,7% responden berjenis kelamin perempuan. DM tipe 2 merupakan jenis DM yang paling banyak terinfeksi dibandingkan dengan DM tipe lain. Reseptor ACE-2 yang dimiliki pasien DM merupakan pintu masuk virus SARS-CoV-2 kedalam tubuh manusia. Kadar glukosa darah menjadi salah satu faktor tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan DM. Dalam penanganannya, perlu pertimbangan dalam pemberian antidiabetika dalam setting COVID-19 terkait dengan risiko hipoglikemia ataupun efek samping lain. Progresifitas COVID-19 pada pasien dengan penyakit penyerta diabetes melitus dipengaruhi oleh kestabilan kadar gula darah dan lama menderita. Oleh karena itu, disarankan untuk dilakukan pemantauan kadar gula darah secara rutin. Bagi para diabetisi, disarankan untuk selalu menjaga protokol kesehatan karena kondisi hiperglikemia dapat merangsang inflamasi kronik dan melemahkan sistem pertahanan tubuh melawan infeksi.

Kata kunci : COVID-19, Diabetes Mellitus, Komorbid, Scoping Review

1. Pendahuluan

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) masih menjadi pandemi atau ancaman global mengingat penyebaran COVID-19 yang cepat hingga ke wilayah yang jauh dari pusat wabah. Ancaman penularan COVID-19 ini terus meningkat dan sudah banyak korban yang meninggal dunia. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan RI [6]. Pasien positif COVID-19 dengan komorbid menjadi kelompok yang rentan, semakin banyak komorbid yang dimiliki pasien, maka risiko kematian akibat COVID-19 semakin tinggi. Paparan COVID-19 pada individu komorbid, seperti penderita diabetes melitus, dapat mempengaruhi paru-paru, jantung, ginjal dan hati. Pemerintah melalui Kementerian Kesehatan menaruh perhatian serius dan khusus bagi mereka, pasalnya penyandang Penyakit Tidak Menular (PTM) terkonfirmasi COVID-19 berpotensi besar mengalami perburukan klinis sehingga meningkatkan resiko kematian. Dalam sebuah penelitian menunjukkan komorbid yang paling umum pada pasien COVID-19 adalah hipertensi, Diabetes Melitus serta penyakit jantung- serebrovaskular [5].

Berdasarkan data yang dihimpun oleh satuan tugas penanganan COVID-19, dari total kasus yang terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 1.488 pasien tercatat memiliki penyakit penyerta. Dimana presentase terbanyak diantaranya penyakit hipertensi sebesar 50,5%, kemudian diikuti Diabetes Melitus 34,5% dan penyakit jantung 19,6% sementara dari jumlah 1.488 kasus pasien yang meninggal diketahui 13,2% dengan hipertensi, 11,6% dengan Diabetes Melitus serta 7,7% dengan penyakit jantung [6].

Salah satu upaya yang dapat dilakukan dalam pengendalian COVID-19 ini pemerintah mulai melakukan vaksinasi secara bertahap, awal Tahun 2021 vaksinasi mulai dilakukan di Indonesia. Orang dengan komorbid bisa mendapatkan vaksin COVID-19 asalkan sesuai dengan ketentuan yang berlaku. Hal ini ditegaskan Kementerian Kesehatan RI melalui surat edaran (SE) nomor HK.02.02/I/368/2021 tentang pelaksanaan vaksinasi COVID-19 pada kelompok sasaran lansia, komorbid dan penyintas COVID-19, serta sasaran tertunda. Bagi kelompok komorbid dengan diabetes melitus dapat divaksinasi sepanjang tidak ada kondisi akut, bahkan seorang penyandang kanker dan penyakit autoimun masih memungkinkan mendapatkan vaksinasi setelah dikonsultasikan kepada dokter yang merawat [6].

2. Metode

Penelitian ini merupakan *Systematic Review*, artikel yang digunakan dalam penelitian ini adalah artikel yang telah diterbitkan pada Desember 2019 sampa Agustus 2020. Artikel diperoleh dari database PubMed, ProQuest. Kata kunci yang digunakan dalam menemukan artikel adalah *Comorbid*, DM (Diabetes Melitus), Corona Virus Disease 2019(SARS-CoV-2).

Artikel yang termasuk dalam penelitian ini adalah artikel dengan Retrospective Cross- sectional study yang telah diterbitkan dari desember 2019- 2021. Artikel yang dipilih membahas gambaran diabetes melitus pada pasien COVID-19 yang diterbitkan dalam bahasa Inggris. Sampel penelitian ini adalah pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus.

Kriterina inklusi dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan diabetes melitus, dipublikasikan dalam rentan waktu 2019- 2021. Kriteria eksklusi dalam

penelitian ini adalah artikel *literature review* atau meta analisis dan populasi pasien COVID-19 dengan komorbid lain

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil karakteristik responden

Dari kelima artikel, dua artikel respondennya memiliki diabetes melitus *type 1* dan *type 2*, dua artikel lainnya hanya mencantumkan tipe 2 saja, dan 1 artikel tidak mencantumkan jenis diabetesnya. Jenis responden paling banyak yaitu diabetes melitus tipe 2 sebanyak 254.

Tabel 3.1 Karakteristik responden berdasarkan jenis diabetes melitus

No	Artikel Penulis	Jenis diabetes			
		Type 1		Type 2	
		F	%	F	%
1	Alkundi et al.	5	10.7	42	89.3
2	Chen et al.	1	0.1	120	99.0
3	Jing et al.	0	0	55	100
4	Zhao et al.	0	0	37	100
5	Hui et al.	NA	NA	NA	NA
Total masing- masing jenis diabetes melitus		6	2.3	245	97.7

(NA: *Not available in article*)

Dari kelima artikel, empat artikel mencantumkan jenis kelamin respondennya dan satu artikel hanya mencantumkan jenis kelamin perempuan. Responden paling banyak yaitu laki- laki sebanyak 366 (47,2 %) sedangkan responden berjenis kelamin perempuan sebanyak 409 (52,7%), maka dapat disimpulkan bahwa responden berjenis kelamin perempuan lebih banyak dari pada laki- laki (Tabel 2).

Tabel 3.2 Karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin

No	Artikel Penulis	Jenis kelamin			
		Laki- laki		Perempuan	
		F	%	F	%
1	Jing et al.	27	3.48	28	3.60
2	Hui et al.	38	4.90	17	2.20
3	Alkundi et al.	63	8.10	24	3.1
4	Chen et al.	238	30.7	325	41.9
5	Zhao et al.	NA	NA	15	1.90
Total		366	47.2	409	52.8

(NA: *Not available in article*)

Dari kelima artikel semua mencantumkan karakteristik responden berdasarkan usia. *Mean* usia responden yaitu 64.24 (Tabel 3).

Tabel 3.3 Karakteristik responden berdasarkan usia

No	Artikel Penulis	Usia	
		Mean	SD
1.	Jing et al.	62.4	7.7
2.	Alkundi et al.	71.4	13.1
3.	Chen et al.	53.0	16.6
4.	Zhao et al.	63.4	12.8
5.	Hui et al.	71.0	NA
Mean		64.24	

(NA: *Not available in article*), SD (*standar deviasi*)

Patofisiologi infeksi COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus

Masuknya SARS-CoV-2 ke dalam saluran pernafasan menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan epitel sehingga mengakibatkan kerusakan, meningkatkan produksi lendir yang berlebih dan menghambat pertukaran udara diparu-paru, kerusakan ini akan lebih parah bila penderita diabetes mengalami serangan pneumonia akut akibat terinfeksi COVID-19 [9].

Pasien diabetes melitus memiliki reseptor ACE-2 yang tinggi dimana virus SARS-CoV-2 memberikan ancaman kegagalan fungsi berbagai organ. Adanya disfungsi imun pada diabetes melitus sehingga menyebabkan badai sitokin yang menyebabkan badai sitokin yang menyebabkan keparahan dan kematian [2].

Mekanisme potensial peningkatan derajat keparahan infeksi COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus.

Dari kelima artikel hanya dua artikel yang menampilkan tingkat keparahan pada pasien diabetes melitus dengan COVID-19. Tingkat keparahan paling banyak adalah jenis sedang dengan responden 523 (87,3%) (Tabel 4).

Tabel 3.4 Potensial peningkatan derajat keparahan

No	Artikel		Tingkat keparahan				
	Penulis	Jenis sedang		Tipe berat		Kasus kritis	
		F	%	F	%	F	%
1	Chen et al.	516	86.14	43	7.17	4	1.0
2	Zhao et al.	7	1.16	20	3.3	10	1.5
3	Jing et al.	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4	Hui et al.	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5	Alkundi et al	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Total responden sesuai tingkat keparahan		523	7.3	3	0.2	4	.5
Total responden		560					

(NA: Not available in article)

Obat antidibetika yang direkomendasikan untuk pasien diabetes melitus dengan COVID-19

Obat antidibetika bisa diberikan kepada pasien COVID-19 namun harus mempertimbangkan rekomendasi klinis dan dalam setting COVID-19 [7].

Tabel 3.5 Antidiabetika pada COVID-19

Antidiabetika	Indikasi	Rekomendasi Klinis	Pertimbangan khusus dalam setting COVID-19
Insulin	Diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus gestasional, diabetes melitus tipe 2 dimana terapi dengan antidiabetika per oral tidak adekuat, sindroma metabolisme, diabetes melitus dengan berat badan	Terus sesuai dengan dosis Sesuaikan dosis tergantung pada kontrol glikemik, risiko hipoglikemia, tingkat keparahan infeksi dan pengobatan obat bersamaan	Pantau kadar kalium serum untuk mencegah hipokalemia Kebutuhan insulin bisa sangat tinggi pada pasien rawat inap dengan hiperglikemia berat dan atau ketoasidosis diabetik

Antidiabetika	Indikasi	Rekomendasi Klinis	Pertimbangan khusus dalam setting COVID-19
	yang menurun drastis, diabetes melitus dengan komplikasi akut, diabetes melitus paska bedah pankreas.		
Metformin	<i>Non Insulin Dependent Diabetes Melitus</i> (NIDDM)/T2DM yang gagal dikendalikan dengan diet dan sulfonilurea, terutama pasien obesitas	Hentikan pada kasus rawat inap yang parah dengan hipoksia dan ketidakstabilan hemodinamik karena risiko asidosis laktat	Pantau fungsi ginjal
Sulfonilurea	NIDDM	Hentikan jika supan makanan oral tidak dapat dipertahankan, karena risiko hipoglikemia	Risiko hipoglikemia lebih besar dengan penggunaan bersamaan perawatan anti COVID-19 seperti klorokuin dan hidroksiklorokuin
Golongan inhibitor DPP-4 (Saksaglipitin, sitagliptin dan vidagliptin)	NIDDM sebagai terapi tunggal atau kombinasi dengan metformin atau tiazolidinedion	Lanjutka n dalam kasus rawat jalan ringan	Terlalu dini untuk menarik kesimpulan yang aman mengenai potensi efek menguntungkan, efek penghambat DPP-4 terhadap COVID-19
Golongan GLP-1	Terapi tambahan untuk pasien T2DM yang sudah menggunakan biguinid atau kombinasi antara biguanid dan sulfonilurea tapi belum bisa mencapai kadar gula darah yang diinginkan dapat juga digunakan sebagai tambahan pada terapi golongan tiazolidinedion	Lanjutkan dengan hat- hati pada kasus rawat jalan ringan Hentikan pada kasus rawat jalan yang parah	Pertimbangkan kemungkinan risiko dehidrasi karena efek samping gastrointestinal (mual muntah)
Tiazolidinedion	Mengurangi resistensi insulin dengan meningkatkan	Hentikan pada kasus rawat inap yang parah karena masalah keamanan	Ingatlah efek sensitisasi dan anti- inflamasi dan potensi mereka untuk memperbaiki steatosis hati dan inflamasi

Antidiabetika	Indikasi	Rekomendasi Klinis	Pertimbangan khusus dalam setting COVID-19
	glukosa dan metabolisme. Dapat digunakan bersama sulfonilures atau insulin dan metformin untuk menurunkan glukosa dalam darah.	tentannng retensi cairan dan perburukan gagal jantung	

Pembahasan

Karakteristik Responden

Tipe Diabetes Melitus

Hasil dari menganalisis dari artikel menunjukkan jumlah responden 260, tipe 1, 6 orang (2,0%), diabetes tipe 2, 254 orang (98,0%). Pada diabetes melitus tipe 1 (T1DM), tipe ini dapat didiagnosis dengan cepat sehingga bisa ditangani sebelum ada komplikasi, sedangkan pada penderita diabetes melitus tipe 2 (T2DM), tipe ini sulit didiagnosis dan baru disadari setelah mengidap \pm 5 tahun sehingga sudah mengakibatkan kerusakan organ dan jaringan [10]. Rata-rata jangka waktu responden mengidap diabetes melitus yaitu 12,0 (4,3- 12,0) dan sudah memiliki masalah kesehatan lain, hal ini meningkatkan risiko kerentanan terhadap sebagian besar jenis infeksi. Hingga saat ini, T2DM adalah salah satu komorbiditas yang terkait dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19 [11].

Jenis kelamin

Hasil dari menganalisis dari artikel menunjukkan bahwa jenis kelamin pada karakteristik responden, jenis kelamin paling banyak adalah perempuan 409 (52,7%) dan responden laki-laki adalah 366 (47,3%). Presentase perempuan lebih besar dibandingkan laki-laki karena perempuan memiliki komposisi lemak tubuh yang lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki, sehingga perempuan lebih mudah gemuk yang berkaitan dengan risiko obesitas dan diabetes melitus. Berbeda dengan penelitian [1]. mayoritas pasien Covid 19 adalah laki-laki (61,2%). Ini sesuai dengan penelitiannya yang menunjukkan bahwa laki-laki dengan COVID-19 beresiko lebih tinggi untuk menunjukkan kondisi yang parah termasuk kematian dibandingkan jenis kelamin perempuan. Perbedaan risiko ini disebabkan oleh pola prevalensi merokok dan aktivitas diluar ruangan diantara laki-laki yang diidentifikasi sebagai kontributor signifikan terhadap keparahan penyakit.

Usia

Usia lanjut \geq 60 dikaitkan dengan kelompok yang rentan terhadap berbagai penyakit, terjadinya proses penuaan pada usia lanjut menyebabkan perubahan pada fungsi fisiologisnya yang berangsur-angsur akan berkurang, termasuk kerja hormon insulin sehingga tidak dapat bekerja secara optimal dan menyebabkan tingginya kadar gula darah. Hal ini sejalan dengan penelitian [11], [2], [4] yang menyatakan bahwa

usia 40-99 tahun menjadi populasi rentan dengan kondisi kesehatan yang memiliki komorbid diabetes melitus.

Patofisiologi Diabetes Melitus dengan COVID-19

Masuknya SARS-CoV-2 ke dalam saluran pernafasan menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan epitel sehingga mengakibatkan kerusakan, meningkatkan produksi lendir yang berlebih dan menghambat pertukaran udara diparu-paru, kerusakan ini akan lebih parah bila penderita diabetes mengalami serangan pneumonia akut akibat terinfeksi COVID-19, ini dikarenakan terjadinya peningkatan kadar *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) yang berakhir sebagai Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) [9].

SARS-CoV-2 memberikan ancaman kegagalan fungsi berbagai organ penting bagi penderita diabetes melitus yaitu jantung, ginjal, paru-paru, usus, pankreas, lambung dan kandung kemih. Adanya disfungsi imun pada diabetes melitus sehingga menyebabkan badai sitokin yang menyebabkan keparahan dan kematian. Pada penyakit autoimun, virus dapat mengaktifkan sistem kekebalan tubuh dan menyebabkan peningkatan sintesis dan pelepasan sitokin pada subjek yang memiliki kecenderungan genetik [2].

Mekanisme derajat keparahan infeksi COVID-19 dengan komorbid

Tingkat keparahan penyakit dikategorikan menjadi kasus ringan, sedang, berat, dan kritis sesuai pedoman diagnosis dan penatalaksanaan COVID-19. Karena tingkat insiden yang rendah dari kasus kritis dalam penelitiannya kasus sakit parah dan kritis digabungkan menjadi satu yaitu klasifikasi berat [11]. Secara singkat, kasus ringan ditentukan sebagai gejala ringan dan tidak ada perubahan pada CT scan paru, kasus sedang ditandai dengan demam, gejala pernapasan, dan perubahan pada CT scan paru, kasus berat ditentukan dari laju pernapasan ≥ 30 kali/menit, saturasi oksigen darah $\leq 93\%$, indeks oksigenasi ≤ 300 mmHg dan ditandai dengan gagal napas, syok septik atau kegagalan multipel organ [2].

Hasil laporan yang dirilis oleh *Chines Centre for Disease control* menyatakan bahwa *case fatality rate* akibat COVID-19 pada pasien diabetes melitus jauh lebih tinggi dibandingkan pasien non diabetes melitus (7,3% dibandingkan 2,3%). Diabetes melitus akan memperburuk risiko mortalitas pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Hal tersebut disebabkan oleh :

Kondisi hiperglikemia merangsang inflamasi kronik dan melemahkan sistem pertahanan tubuh melawan infeksi.

Pasien diabetes melitus memiliki reseptor ACE-2 yang lebih tinggi khususnya di paru, hati, dan pankreas, padahal diketahui bahwa reseptor ACE-2 merupakan pintu masuk virus SARS-Cov-2 kedalam tubuh manusia. Pasien diabetes melitus lebih banyak dijumpai pada usia ≥ 60 dimana telah terjadi penurunan kapasitas sistem imun (imunosenesens).

Pasien diabetes melitus umumnya telah memiliki komorbiditas akibat komplikasi kronik makro maupun mikrovaskuler yang akan mengurangi kemampuan adaptasi tubuh dalam menghadapi jejas/stresor.

Hubungan antara diabetes dan hasil yang lebih buruk pada infeksi virus tidak terduga karena hiperglikemia merusak kontrol viremia dan inflamasi, sehingga menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada berbagai pasien [12].

Obat antidiabetika yang direkomendasikan untuk pasien diabetes melitus dengan COVID-19

Insulin harus tetap diberikan, dan dosis insulin harus disesuaikan tergantung pada kontrol glikemik, risiko hipoglikemia, tingkat keparahan infeksi dan terapi obat secara bersamaan. Keseimbangan kalium serum harus dipantau pada semua pasien COVID-19 yang diobati dengan insulin, karena infeksi SARS-CoV-2 dapat mengurangi kadar kalium serum dan memperburuk hipokalemia yang diinduksi insulin, dengan menurunkan regulasi ACE2, sehingga menyebabkan peningkatan kadar angiotensin II yang bersirkulasi, dan hiperaldosteronisme berikutnya, yang dapat menyebabkan peningkatan ekskresi kalium ginjal. Pemberian insulin intravena telah terbukti efektif untuk mencapai target glikemik dan meningkatkan hasil pada pasien rawat inap dengan T2DM dan COVID-19. Menurut pengalaman klinis, kebutuhan insulin bisa sangat tinggi pada pasien rawat inap dengan hiperglikemia berat dan atau ketoadosis diabetik [7].

Metformin harus dihentikan pada kasus rawat inap yang parah karena risiko asidosis laktat (komplikasi yang jarang namun berpotensi mematikan). Fungsi ginjal harus dipantau secara ketat [7]. Penggunaan metformin menunjukkan albumin yang lebih tinggi secara keseluruhan dan urea dan interleukin-6 (IL-6) yang lebih rendah saat masuk dibandingkan yang tidak menggunakan metformin [2].

Sulfonilurea harus dihentikan jika asupan makanan tidak bisa diberikan secara oral, karena risiko tinggi hipoglikemia [1]. Risiko hipoglikemia lebih besar dengan penggunaan pengobatan anti COVID-19 secara bersamaan, seperti klorokuin dan hidroksiklorokuin [7]. Golongan obat ini bekerja dengan menstimulasi sel beta pankreas untuk melepaskan insulin yang tersimpan. Karena itu obat ini hanya bermanfaat pada pasien yang masih mempunyai kemampuan untuk mensekresi insulin, obat ini tidak dapat dipakai pada T1DM

Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), harus dilanjutkan lebih lanjut pada kasus rawat jalan ringan. DPP-4 inhibitor telah diusulkan sebagai target terapi potensial untuk COVID-19, mengingat bahwa DPP-4 diidentifikasi sebagai reseptor fungsional untuk protein lonjakan pada MERS-CoV-2. Untuk pengguna glikoside atau inhibitor DPP-4, laboratoriumnya ditemukan dengan hasil klinis serupa dengan masing-masing bukan pengguna [2].

Tiazolidinendion (TZD) tidak ada bukti keamanan untuk digunakan dalam pengaturan rumah sakit. Tiazolidinendion harus dihentikan pada kasus rawat inap yang parah karena masalah keamanan tentang retensi cairan dan perburukan gagal jantung [7].

4. Kesimpulan

Progresifitas COVID-19 pada pasien dengan penyakit penyerta diabetes melitus dipengaruhi oleh kestabilan kadar gula darah dan lama menderita. Oleh karena itu, disarankan untuk dilakukan pemantauan kadar gula darah secara rutin. Bagi para

diabetisi, disarankan untuk selalu menjaga menjaga protokol kesehatan karena kondisi hiperglikemia dapat merangsang inflamasi kronik dan melemahkan sistem pertahanan tubuh melawan infeksi.

Referensi

- [1] Alkundi, A., Mahmoud, I., Musa, A., & Naveed, S. (2020). *Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: A retrospective single centre study*. January.
- [2] Chen, Y., Yang, D., & Cheng, B. (2020). *Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and covid-19 in association with glucose- lowering medication*. 43(July), 1399–1407. <https://doi.org/10.2337/dc20-0660>.
- [3] Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., Qin, R., Wang, H., Shen, Y., Du, K., Zhao, L., Fan, H., Luo, S., & Hu, D. (2020). *Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19*. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(7), 1–9. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
- [4] Hui, Y., Li, Y., Tong, X., Wang, Z., Mao, X., & Huang, L. (2020). *The risk factors for mortality of diabetic patients with severe COVID-19: A retrospective study of 167 severe COVID-19 cases in Wuhan*. 2019(December 2019), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243602>.
- [5] Hussain, A., Bhowmik, B., & Cristina, N. (2020). *The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information*. *Diabetes mellitus Research and Clinical Practice*, January.
- [6] Kementrian Kesehatan RI. (2020). 13,2 persen pasien COVID-19 yang meninggal memiliki penyakit hipertensi. <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id>.
- [7] Koliaki, C., Tentolouris, A., Eleftheriadou, I., Melidonis, A., Dimitriadis, G., & Tentolouris, N. (2020). *Clinical Management of Diabetes Melitus in the Era of COVID-19: Practical Issues, Peculiarities and Concerns*. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2288. <https://doi.org/10.3390/jcm9072288>.
- [8] Lai, C. C., Liu, Y. H., Wang, C. Y., Wang, Y. H., Hsueh, S. C., Yen, M. Y., Ko, W. C., & Hsueh, P. R. (2020). *Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(3), 404–412. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
- [9] Munyiappa, R., Gubbi, S. (2020). COVID-19 pandemic, coronavirus, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 318:E736-E741. <https://doi:10.1152/ajpendo.00124.2020>.
- [10] World Health Organization. 2020. *Diabetes Mellitus*. https://www.who.int/health-topics/diabetes#tabtab_1. Diunduh pada 20 Februari 2021.
- [11] Zhao, R., Sun, Y., Zhang, Y., Wang, W., Wang, S., Wang, C., Liu, J., Gao, L., Hu, Z., Fei, J., Hou, X., Zheng, H., & Chen, L. (2020). *Distinguishable Immunologic*

Characteristics of COVID-19 Patients with Comorbid Type 2 Diabetes Compared with Nondiabetic Individuals. 2020.

- [12] Zhu, L., She Z., XuCheng, GUO, J., & Li, H. (2020). *Association of blood glucose control and outcomes in patients with covid-19 and pre-existing type 2 diabetes. 2020.*