

Diabetes Sebagai Faktor Comorbid Yang Memperburuk Mortalitas Dari Covid-19: Sebuah Tinjauan Literatur

Literature Review: Diabetes As A Comorbid Factor That Increases Covid-19 Mortality

Muhammad Iqbal Thamrin¹, Linda Weni², Diniwati Mukhtar³

¹Student Faculty of Medicine, YARSI University

²Department of Biochemistr, YARSI University

³Department of Fisiology, YARSI University

Corresponding author: linda.weni@yarsi.ac.id

KATA KUNCI diabetes, COVID-19, *factor commorbid*, mortalitas

ABSTRAK Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan ciri hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang pertama kali ditemukan di kota Wuhan, China pada bulan Desember 2019. COVID-19 yang disertai dengan diabetes mellitus diketahui mempunyai resiko prognosis yang lebih buruk daripada yang tidak disertai diabetes meliitus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat peningkatan mortalitas dalam kasus COVID-19 yang disertai diabetes mellitus. Jenis penelitian ini menggunakan Literature Review dengan menggunakan jurnal yang diambil dari database sebanyak 20, dengan keyword pencarian jurnal yaitu “COVID-19, Mortalitas, dan Diabetes”. Limitasi pencarian jurnal yaitu 2 tahun, berhubungan dengan COVID-19 yang merupakan penyakit baru. Penyaringan jurnal menggunakan PRISMA Flow Diagram, sehingga didapatkan jurnal yang sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan.

Didapatkan 20 jurnal yang relevan dengan kriteria yang telah ditetapkan, dengan 18 jurnal mendukung hipotesis alternatif, dan 2 jurnal tidak mendukung. Jurnal yang paling mendukung hipotesis alternatif dengan Odd Ratio sebesar 12.234 (CI 95% 4.126-36.272), $p < 0.026$ oleh Albitar, Ballouze, Ooi, *et al.*, 2020, ditemukan juga bahwa diabetes tipe 1 dan tipe 2 yang merupakan penyerta COVID-19, mempunyai pengaruh yang besar dalam menaikkan resiko kematian pasien COVID-19, dibuktikan oleh jurnal Barron, Bakhai, Kar, *et al.*, 2020 dengan diabetes tipe 1 (HR 1.61(1.32-1.96)) dan diabetes tipe 2 (HR 1.61(1.54-1.67)), $p < 0,0001$, ditemukan juga bahwa pasien COVID-19 dengan riwayat diabetes mellitus juga mempunyai resiko kematian yang tinggi, dibuktikan oleh jurnal dari Yu, Lei, Li, *et al.*, 2020 dengan (OR 2.34(1.45-3.76)), $p < 0.005$.

KEYWORDS

diabetes, COVID-19, factor commorbid, mortalitas

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by hyperglycemia that occurs due to abnormalities in insulin secretion, insulin action, or both of them. COVID-19 is an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) which was first discovered in the city of Wuhan, China in December 2019. COVID-19 has a higher prognosis risk when combined with diabetes mellitus, worse than people who do not have diabetic mellitus. This study aims to determine whether there is an increase in mortality among COVID-19 patients who also have diabetesmellitus.

This research employs a Literature Review using 20 journal selected from a database, with the search keywords: "COVID-19, Mortality, and Diabetes". The time limitation of searching for the journals is two years, because COVID-19 has been around for two years at the time of the research. PRISMA Flow Diagrams are used to filter journals to ensure the obtained literatures match predetermined criteria.

There were 20 journals that were relevant to the predetermined criteria, with 18 journals supporting the alternative hypothesis, and 2 journals not supporting. The study that most supports the alternative hypothesis with an Odd Ratio of 12,234 (CI 95% 4,126-36,272), $p < 0.026$ by Albitar, Ballouze, Ooi, et al., In 2020, it was also discovered that type 1 and type 2 diabetes, which are a co-morbid with COVID-19, have a significant influence in increasing the risk of death for COVID-19 patients, as evidenced by the study by Barron, Bakhai, Kar, et al., 2020 with type 1 diabetes (HR 1.61(1.32-1.96)) and type 2 diabetes (HR 1.61(1.54-1.67)), $p < 0.0001$, it was also found that COVID-19 patients with a history of diabetes mellitus also had a high risk of death, as evidenced by the study of Yu, Lei, Li, et al., 2020 with (OR 2.34 (1.45-3.76)), $p < 0.005$.

COVID-19 accompanied by diabetes mellitus has a poor prognosis, which can lead to mortality. The increase in the ACE2 receptor and the SARS-CoV-2 Spike viral protein in accessing the host cells is a possible reason of this.. Disease prevention may be accomplished by following the COVID-19 preventive protocol and keeping a healthy diet in order to avoid degenerative illnesses such as diabetes mellitus.

PENDAHULUAN

DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. (PERKENI, 2015) Penyakit ini secara signifikan meningkatkan resiko gangguan pada sistem kardiovaskuler, penyakit ginjal stadium akhir, kebutaan, amputasi sampai kematian. Hal ini menyebabkan meningkatnya angka kematian akibat diabetes mellitus dari tahun ke tahun. (Ratnasari, 2019)

Pada tanggal 31 Desember 2019, China digegerkan oleh penemuan kasus Pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya yang terjadi tepatnya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei. Pada tanggal 10 Januari 2020, China mengidentifikasi kasus tersebut sebagai penyakit yang disebabkan oleh *coronavirus* jenis baru. Pada akhir Januari 2020, *World Health Organisation* (WHO) menetapkan status *Global Emergency* pada kasus virus *corona* ini dan pada 11 Februari 2020 WHO menamakannya sebagai COVID-19. (Diah, Dwi, Fathiyah, *et al.*, 2020). COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Virus ini adalah virus jenis baru diantara berbagai macam virus *corona* yang sudah ada. Ada setidaknya ada

dua jenis *coronavirus* yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Tanda dan gejala umum infeksi COVID-19 antara lain adalah, gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk dan sesak napas. Pada kasus COVID-19 yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian. (KEMENKES RI, 2020). Indonesia adalah salah satu negara yang

terkena dampak dari virus *corona*. Untuk menanggulangi pandemi dari virus *corona* ini Kementerian Kesehatan Indonesia telah mengeluarkan Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/104/2020 tentang Penetapan Infeksi *Novel Coronavirus* (Infeksi 2019-nCoV) sebagai jenis penyakit yang dapat menimbulkan wabah. Virus *corona* masuk ke Negara Republik Indonesia pada tanggal 2 maret 2020 dan terus meningkat sampai sekarang. Berbagai macam upaya sudah dilakukan, dari Penyuluhan di media televisi hingga Pembatasan Sosial Berskala Besar (PSBB) yang hampir serentak dilakukan di seluruh provinsi yang mempunyai jumlah kasus positif *corona* yang tinggi. (KEMENKES RI, 2020). Hubungan antara COVID-19 dengan diabetes mellitus sehingga terjadi kenaikan jumlah kematian dikarenakan infeksi Virus SARS-CoV-2 menyebabkan peningkatan produksi spesie oksigen reaktif (ROS) dan Interleukin-6.

Penigkatan substansi tersebut menyebabkan terjadinya sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Produksi ROS dan aktivasi virus dari sistem renin-angiotensin- aldosterone (RAAS) (melalui peningkatan ekspresi angiotensin II) menyebabkan resistensi insulin, sehingga terjadi hiperglikemia dan kerusakan endotel vaskular. Semua kerusakan tersebut berkontribusi pada terjadinya penyakit kardiovaskular, tromboemboli dan koagulasi intravaskular diseminata (DIC) yang kemungkinan besar bisa menyebabkan kematian. (Lim, Bae, Kwon, *et al.*, 2020). Berdasarkan latar belakang di atas, maka tujuan artikel ini adalah melakukan studi literatur tentang diabetes mellitus yang berperan sebagai faktor komorbid dalam memperburuk mortalitas pada kejadian COVID-19.

METODE

Pencarian literatur baik internasional maupun nasional dengan menggunakan database dari *Science Direct* dan *Pubmed*. Limitasi artikel yaitu terbitan dari tahun 2019 sampai dengan tahun 2021. Pencarian artikel menggunakan *keyword* diabetes, COVID-19, dan mortalitas. Metode penelitian yang digunakan dalam laporan penelitian pada artikel yang diteliti adalah *Cross-Sectional/Retrospective*, *Meta-Analysis*, *Cohort*, dan *Retrospective-cohort*. Analisis data dilakukan dengan deskriptif naratif berdasarkan, faktor risiko mortalitas dari COVID-19 yang disertai diabetes mellitus, termasuk periode terpapar dan tipe diabetes mellitus juga di masukan dalam analisa literatur ini.

HASIL

Setelah dilakukan uji *screening* didapatkan sebanyak 20 studi yang memenuhi kriteria *literature review* ini. Dari literatur yang diteliti, didapatkan hasil sebanyak 3 buah studi menggunakan metode *Cohort*, 3 buah studi menggunakan metode *Retrospective*, 1 buah studi menggunakan metode *Retrospective-Cohort*, dan 13 buah studi menggunakan *Meta-Analysis*. Didapatkan 1 studi membahas faktor resiko mortalitas COVID-19 yang disertai diabetes mellitus berdasarkan tipenya, dan 1 studi memaparkan resiko mortalitas COVID-19 dengan riwayat papar diabetes.

Tabel 1. Artikel Hasil Penelitian Tentang Diabetes Mellitus Sebagai Faktor Komorbid Yang Memperburuk Mortalitas Dari COVID-19

Penulis dan Tahun Publikasi	Design Studi	Populasi	Rangkuman Hasil
<i>Risk factor for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study</i> (Barron, Bakhai, Kar <i>et al.</i> , 2020)	Cohort	Seluruh individu di negara Inggris yang terdaftar pada praktek dokter umum dari 16 Februari sampai 11 Mei 2020.	Total kasus kematian COVID-19 yang disertai diabetes mellitus tipe 1 sebanyak 464 orang dan diabetes tipe 2 sebanyak 10.522 orang, dengan analisis multivariat untuk resiko kematian kasus COVID-19 disertai diabetes mellitus sebagai berikut: diabetes tipe 1 (HR 1.61(1.32-1.96)), diabetes tipe 2 (HR 1.61 (1.54-1.67)), p < 0.0001.. Diketahui juga bahwa pasien dengan BMI 40.0 kg/m2 mempunyai HR (2.33 (95% CI 1.53-3.56), p<0,0001).
<i>Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history</i> (Cai, Shi, Yang <i>et al.</i> , 2020)	Cohort	Pasien COVID-19 yang teregistrasi dari tanggal 20 Januari- 20 Februari 2020 dengan <i>follow up</i> hingga 3 Maret 2020 di <i>Renimin hospital of Wuhan University</i> , China.	Total kasus positif COVID-19 sebanyak 941 orang, dengan jumlah kematian sebanyak 97 orang. Kasus COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus sebanyak 123 orang dengan jumlah kematian 21 orang,

<p><i>Clinical Characteristics, Associated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality Risk: A Retrospective Study in Wuhan, China</i> (Yu, Lei, Li et al., 2020)</p>	<p>Retrospective</p>	<p>Sebanyak 1464 pasien COVID-19 yang datanya diambil dari <i>electronic medical record tonji hospital</i>, China dari 14 Januari – 26 Maret 2020.</p>	<p>dengan analisis multivariat (HR 0.67(0.32-1.39)) dengan $p < 0.280$ (tidak bermakna). Diketahui juga bahwa orang dengan kadar gula darah puasa (GPD) ≥ 7.0 mmol/L yang disertai diabetes mellitus atau tanpa disertai diabetes mellitus, mempunyai tingkat resiko kematian yang tinggi (HR 2.20 (95%CI, 1.21-4.03), $p < 0.010$). Total kasus positif COVID-19 sebanyak 1464 orang, dengan yang mengidap diabetes sebanyak 211 orang. Jumlah total kematian karena COVID-19 sebanyak 207 orang, kematian pasien, yang memiliki komorbid diabetes mellitus sebanyak 143 orang, dengan <i>Odd Ratio</i> pasien yang meninggal karena COVID-19 yang disertai riwayat diabetes mellitus sebesar (OR 2.34(1.45-3.76)) untuk analisa multivariat dengan $P < 0.0005$. Diketahui juga bahwa pasien dengan diabetes mellitus mempunyai afinitas lebih tinggi untuk pengikatan dan <i>entry</i> virus, penurunan fungsi sel-T, dan peningkatan terjadinya hiperinflamasi, yang semuanya merupakan faktor kontribusi yang dapat menaikkan presentase terjadinya COVID-19</p>
<p><i>Severity and mortality of COVID-19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis</i> (Pititto, Dualib, Zajdenverg et al., 2020)</p>	<p>Meta-Analysis</p>	<p>Data diambil dari 53 studi dari 3 <i>database</i>, yaitu Pubmed, Cochrane Library dan Scielo, dengan total sampel sebanyak 18.012 orang.</p>	<p>Artikel yang menyinggung tentang diabetes sebagai komorbid dari COVID-19 sebanyak 10 studi dengan banyak sampel yaitu 4.247 penderita COVID-19, untuk yang memiliki komorbid diabetes sebanyak 532 orang, dan yang meninggal</p>

		<p>dari 1 Desember 2019-6 Mei 2020.</p>	<p>sebanyak 159 orang, didapatkan OR sebesar 2.50 (95% CI 1.74-3.59) dengan $p < 0.032$ untuk resiko kematian dari COVID-19 yang disertai diabetes mellitus. Diketahui juga bahwa ACE2 dapat menjadi salah satu mediator dari <i>coronavirus</i> dalam mengikat sel target, yang dimungkinkan bisa menyebabkan terjadinya diabetes tipe 2.</p>
<p><i>Comorbidities associated with mortality in 31.461 adults with COVID-19 in the United State: A federated electronic medical record analysis (Harrison, Eynullayeva, Lane et al., 2020)</i></p>	<p>Retrospective-cohort</p>	<p>31.461 pasien COVID-19 yang datanya diambil dari TrinetX, sebuah <i>health research network</i> yang menyediakan rekam medis elektronik (24 <i>health care</i> di Amerika) mulai dari 20 Januari - 26 Mei, 2020.</p>	<p>Total pasien positif COVID-19 yang didapat sebanyak 31.461 orang dengan yang mengidap diabetes sebanyak 4.710 orang. Jumlah total kematian karena COVID-19 sebanyak 1.296 orang, kematian pasien yang memiliki komorbid diabetes mellitus sebanyak 420 orang dengan analisa multivariat untuk resiko kematian karena COVID-19 yang disertai diabetes mellitus sebesar (OR 1.11(0.96-1.27)) dengan $p < 0.16$.</p>
<p><i>Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espirito Santo State, Brazil (Soares Mattos, Raposo et al., 2020)</i></p>	<p>Cohort</p>	<p>Sebanyak 10.733 Pasien COVID-19 yang terdaftar pada <i>clinical data state health secretariat of espirito santo</i>, Brazil dari 29 Februari – 11 Juni 2020.</p>	<p>Total kasus positif COVID-19 sebanyak 10.713 orang, dengan yang mengidap diabetes sebanyak 277 orang. Jumlah total kematian karena COVID-19 sebanyak 456 orang, kematian pasien yang memiliki komorbid diabetes mellitus sebanyak 142 orang, dengan <i>Odd Ratio</i> pasien yang meninggal sebesar (OR 1.88(1.43-2.47)) untuk analisa univariat dengan $p < 0.0001$. Diketahui juga bahwa perokok mempunyai resiko harus melakukan perawatan intensif di rumah sakit (HR 2.91(2.04-4.12), < 0.001).</p>
<p><i>Association of Sex, Age, and</i></p>	<p>Meta-Analysis</p>	<p>Data diambil dari 20</p>	<p>Artikel yang menyinggung</p>

Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta Analysis (Biswasa, Rahamana, Haque et al., 2020)

studi dari 1 *database*, yaitu Pubmed, dengan total sampel sebanyak 64.676 orang. Pencarian artikel dimulai dari 2 Februari–21 Mei 2020. tentang diabetes sebagai komorbid dari COVID-19 sebanyak 15 studi dengan banyak sampel yaitu 56.459 penderita COVID-19, untuk yang memiliki komorbid diabetes sebanyak 2.820 orang, dan yang meninggal sebanyak 358 orang, didapatkan RR sebesar 2.97 (95% CI 1.48-2.64) dengan $p < 0.00001$ untuk resiko kematian dari COVID-19 yang disertai diabetes mellitus. Diketahui juga bahwa pria dan orang dengan umur yang lebih tua mempunyai resiko terkena COVID-19 dengan prognosis yang buruk, dikarenakan kadar ACE2 yang tinggi dibandingkan dengan orang berkelamin perempuan dan orang yang lebih muda. Diketahui bahwa ACE2 merupakan mediator dari virus corona untuk masuk ke dalam tubuh, dan menimbulkan penyakit.

Prevalance and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis (Noor, Islam 2020)

Meta-Analysis

Data diambil dari 58 studi dari 3 *database*, yaitu Pubmed, Science Direct, dan Google Scholar, dengan total sampel sebanyak 122.191 orang. Pencarian artikel dimulai dari 1 Januari–11 Agustus 2020.

Artikel yang menyinggung tentang diabetes sebagai komorbid dari COVID-19 sebanyak 35 studi dengan banyak sampel yaitu 35.411 penderita COVID-19, didapatkan RR sebesar 2.51 (95% CI 1.20-5.26) dengan $p < 0.000$ untuk resiko kematian dari COVID-19 yang disertai diabetes mellitus.

Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: A systematic review and meta-analysis (Javanmardi, Keshavarzi, Akbari et al., 2020)

Meta-Analysis

Data diambil dari 32 studi dari 5 *database*, yaitu Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, dan Google Scholar, dengan total sampel sebanyak 2.461 orang

Artikel yang menyinggung tentang diabetes sebagai komorbid dari COVID-19 sebanyak 29 studi, dengan banyak sampel kasus kematian karena COVID-19 sebanyak 2.461, dengan yang mengidap diabetes sebanyak

<p><i>Burden of diabetes mellitus and its impact on COVID-19 patients: A meta-analysis of real-world evidence</i> (Hussain, Baxi, Jamali et al., 2020)</p>	<p><i>Meta-Analysis</i></p>	<p>mengalami kematian karena COVID-19. Pencarian artikel yang relevan diakhiri pada 1 Juni 2020.</p> <p>Data diambil dari 43 studi dari 1 database, yaitu Pubmed, dengan total sampel sebanyak 64.676 orang. Pencarian artikel dimulai dari 2 Februari– 21 Mei 2020.</p>	<p>583 orang, didapatkan ES sebesar 0.26 (95% CI 0.21-0.31) untuk resiko kematian dari COVID-19 yang disertai diabetes mellitus. Diketahui juga bahwa SARS-CoV-1 dapat menyebabkan kasus hiperglikemia tanpa diabetes mellitus yang bertahan sampai 3 tahun pasca sembuh dari virus. Artikel yang menyinggung tentang diabetes sebagai komorbid dari COVID-19 sebanyak 15 studi, dengan banyak sampel yaitu 56.459 penderita COVID-19, untuk yang memiliki komorbid diabetes sebanyak 2.820 orang, dan yang meninggal dengan COVID-19 yang disertai diabetes mellitus sebanyak 358 orang, didapatkan RR sebesar 2.97 (95% CI 1.48-2.64) dengan $p < 0.00001$ untuk resiko kematian dari COVID-19 yang disertai diabetes mellitus. Diketahui juga bahwa pasien COVID-19 dengan diabetes/riwayat diabetes yang mengkonsumsi obat golongan angiotensin II receptor blocker dan angiotensin-converting enzyme sebagai regimen pengobatan beresiko tinggi memperburuk prognosis.</p>
<p><i>Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Noncommunicable Diseases and Modifiable Risk Factors in Mexico</i> (Galdamez, Block, Romo-Duenas et al., 2020)</p> <p><i>Association of</i></p>	<p><i>Retrospective Meta-Analysis</i></p>	<p>Data yang dipakai yaitu kejadian COVID-19 yang dilaporkan oleh kementerian kesehatan Mexico sampai 27 Juni 2020. Ditemukan sebanyak 212.802 orang yang dilaporkan mengidap COVID-19. Data diambil dari 25 studi dari 5 database,</p>	<p>Total kasus positif COVID-19 sebanyak 212.802 orang, dengan yang mengidap diabetes sebanyak 34.685 orang. <i>Odd Ratio</i> resiko kematian karena COVID-19 yang disertai diabetes mellitus sebesar (OR 1.69 (1.63-1.74) dengan $p < 0.000$. Artikel yang menyinggung tentang diabetes sebagai</p>

Cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis (Ssentongo, Heilbrunn, Chinchilli *et al.*, 2020)

Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis (Chidambaram, Tun, Haque, *et al.*, 2020)

Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis (Shang, Shao, Guo *et al.*, 2020)

Meta-Analysis

Meta-Analysis

yaitu MEDLINE, SCOPUS, OVID, Cochrane Library, dan medrxiv, dengan total sampel sebanyak 65.484 orang. Pencarian artikel dimulai dari 1 Desember 2019 – 9 Juli 2020.

Data diambil dari 109 studi dari 3 *database*, yaitu Pubmed, Embase, dan WHO *database*, dengan total sampel sebanyak 20.296 orang dari 42 artikel yang memperlihatkan jumlah sampel dengan faktor resiko kematian. Pencarian artikel yang relevan diakhiri pada 8 Mei 2020.

Data diambil dari 76 studi dari 3 *database*, yaitu Pubmed, Web of Science, dan MedRxiv dengan total sampel sebanyak 31.067 orang, pencarian artikel yang relevan diakhiri pada 10 Juli 2020.

komorbid dari COVID-19 sebanyak 16 studi, dengan RR sebesar 1.48 (95% CI 1.02-2.15) dengan $p < 0.04$ untuk resiko kematian dari COVID-19 yang disertai diabetes mellitus.

Artikel yang menyinggung tentang diabetes sebagai komorbid dari COVID-19 sebanyak 27 studi dengan banyak sampel yaitu 16.263 untuk penderita COVID-19 yang disertai diabetes mellitus. Didapatkan RR sebesar 1.59 (95% CI 1.441-1.78) dengan $p < 0.02$ untuk resiko kematian dari COVID-19 yang disertai diabetes mellitus.

Artikel yang menyinggung tentang diabetes sebagai komorbid dari COVID-19 sebanyak 28 studi dengan banyak sampel yaitu 16.612 penderita COVID-19, dengan kematian diluar China sebanyak 401 orang dengan OR 2.16 (1.54-3.04) dengan $p = 0.13$, China sebanyak 305 orang dengan OR 2.20 (1.77-2.75) dengan $p = 0.01$, untuk Odd Ratio keseluruhan yaitu OR 2.21 (1.83-2.66) dengan $p < 0.01$ untuk faktor resiko kematian COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus. Disebutkan juga pasien COVID-19 dengan DM dapat menaikkan resiko terjadinya trombofilia yang bisa menyebabkan emboli paru. Jika pasien DM dengan COVID-19 berada pada keadaan inflamasi kronis, dan menyebabkan peningkatan marker inflamasi, dapat

<p><i>Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies</i> (Mantovani, Byrne, Zheng et al., 2020)</p>	<p>Meta-Analysis</p>	<p>Data diambil dari 83 studi dari 3 database, yaitu Pubmed, Scopus, dan Web of Science dengan total sampel sebanyak 78.874 orang. Pencarian artikel dimulai dari 1 Januari – 15 Mei 2020.</p>	<p>memicu <i>cytokine storm</i>, yang dapat menyebabkan pneumonia. Artikel yang menyinggung tentang diabetes sebagai komorbid dari COVID-19 sebanyak 15 studi dengan banyak sampel yaitu 55.731 penderita COVID-19, dengan 311 orang meninggal karena COVID-19 yang disertai diabetes mellitus. Didapatkan OR sebesar 2.68 (95% CI 2.09-3.44) dengan $p < 0.024$ untuk resiko kematian dari COVID-19 yang disertai diabetes mellitus.</p>
<p><i>Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumoniae A systematic review, meta-analysis, and meta-regression</i> (Huang, Lim, Pranata, et al., 2020)</p>	<p>Meta-Analysis</p>	<p>Data diambil dari 30 studi dari 3 database, yaitu Pubmed, Europe PMC, dan MEDLINE, dengan total sampel sebanyak 6.452 orang. Pencarian artikel yang relevan diakhiri pada 8 April 2020.</p>	<p>Artikel yang menyinggung tentang diabetes sebagai komorbid dari COVID-19 sebanyak 10 studi, dengan banyak sampel yaitu 1.985 penderita COVID-19, dengan 126 orang meninggal karena COVID-19 yang disertai diabetes mellitus. Didapatkan OR sebesar 2.12 (95% CI 1.44-3.11) dengan $p < 0.00012$ untuk resiko kematian dari COVID-19 yang disertai diabetes mellitus.</p>
<p><i>Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis</i> (Kumar, Arora, Sharma, et al., 2020)</p>	<p>Meta-Analysis</p>	<p>Data diambil dari 33 studi dari 1 database, yaitu Pubmed, dengan total sampel sebanyak 16.003 orang, pencarian artikel dimulai dari 1 Januari – 22 April 2020.</p>	<p>Artikel yang menyinggung tentang diabetes sebagai komorbid dari COVID-19 sebanyak 9 studi. Didapatkan OR sebesar 1.90 (95% CI 1.37-2.64) dengan $p < 0.0001$ untuk resiko kematian dari COVID-19 yang disertai diabetes mellitus.</p>
<p><i>Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis</i> (Tian, Jiang, Yao, et al 2020)</p>	<p>Meta-Analysis</p>	<p>Data diambil dari 14 studi dari 4 database, yaitu Pubmed, Google Scholar, Web of Science, dan China National Knowledge Infrastructure, dengan total sampel sebanyak</p>	<p>Artikel yang menyinggung tentang diabetes sebagai komorbid dari COVID-19 sebanyak 4 studi. Didapatkan OR sebesar 2.0 (95% CI 1.70-2.30) dengan $p < 0.00001$ untuk resiko kematian dari COVID-19</p>

A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: A systematic review and meta-analysis (Lua, Zhonga, Biana, *et al.*, 2020)

Meta-Analysis

4.659 orang. Pencarian artikel dimulai dari 1 Januari – 24 April 2020. Data diambil dari 28 studi dari 5 *database*, yaitu MEDLINE, EPIS TEMONIKOS, Cochrane, China National Knowledge Infrastructure, dan WANGFANG STATA, dengan total sampel sebanyak 16.095 orang. Pencarian artikel yang relevan diakhiri pada 11 April 2020. Data yang dipakai yaitu kejadian COVID-19 yang dilaporkan oleh Xu, *et al.*, pada artikelnya berjudul *Epidemiological data from the COVID-19 outbreak, real time case information*. Populasi didapatkan dari seluruh data kasus COVID-19 di lembaga kesehatan pemerintahan seluruh negara yang bisa diakses sampai 21 April 2020. Ditemukan sebanyak 828 orang yang dilaporkan mengidap COVID-19.

yang disertai diabetes mellitus.

Artikel yang menyinggung tentang diabetes sebagai komorbid dari COVID-19 sebanyak 5 studi, banyak sampel yaitu 2.307 penderita COVID-19 yang disertai diabetes mellitus. dengan OR sebesar 2.63 (95% CI 1.45-4.76) dengan $p < 0.026$ untuk resiko kematian dari COVID-19 disertai diabetes mellitus.

Risk factors for mortality among COVID-19 patients (Albitar, Ballouze, Ooi *et al.*, 2020)

Retrospective

Total kasus positif COVID-19 sebanyak 828 orang, dengan kematian karena COVID-19 dengan penyerta diabetes mellitus sebanyak 57 orang. Didapatkan analisa multivariat dengan *Odds Ratio* yaitu 12.234 (CI 95% 4.126-36.272) dengan $p < 0.001$ untuk resiko kematian karena COVID-19 yang disertai diabetes mellitus.

PEMBAHASAN

COVID-19

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). (Susilo, Rumende, Pitoyo, *et al.*, 2020) Tanda dan gejala umum infeksi COVID-19 antara lain gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk dan sesak napas. Masa inkubasi rata-rata 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Pada kasus

COVID-19 yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian. (KEMENKES RI, 2020)

Diabetes mellitus

Menurut *America Diabetes Association*, 2011, Diabetes melitus adalah penyakit multi sistem kronik yang berhubungan dengan ketidak normalan produksi insulin, ketidakmampuan penggunaan insulin atau keduanya. Diabetes melitus merupakan salah satu masalah kesehatan yang berdampak

pada produktivitas dan dapat menurunkan sumber daya manusia. Penyakit ini tidak hanya berpengaruh secara individu, tetapi juga pada sistem kesehatan suatu negara. (Imelda, 2018)

Penyakit ini secara signifikan meningkatkan resiko gangguan pada sistem kardiovaskuler, penyakit ginjal stadium akhir, kebutaan, amputasi sampai kematian. Hal ini menyebabkan meningkatnya angka kematian akibat diabetes mellitus dari tahun ke tahun. (Ratnasari, 2019)

Mortalitas

Mortalitas merupakan angka kematian yang terjadi pada kurun waktu dan tempat tertentu yang diakibatkan oleh keadaan tertentu, dapat berupa penyakit maupun sebab lainnya. Mortalitas di golongkan dalam berbagai jenis, beberapa contohnya yaitu Angka Kematian Bayi (AKB), Angka Kematian Ibu (AKI), dan Angka Kematian Kasar (AKK). (KEMENKES RI, 2010)

Angiotensin converting enzyme 2 sebagai mediator dari terjadinya COVID-19 dan diabetes mellitus

Artikel dari Biswasa, Rahamana, Haque, *et al.*, Memaparkan bahwa, selain faktor umur dan hipertensi, jenis kelamin pria lebih rentan mengalami kematian, dikarenakan produksi ACE2 yang lebih besar dibandingkan jenis kelamin perempuan. ACE2 diketahui merupakan mediator dari virus corona dalam memasuki tubuh. Disamping itu diketahui juga bahwa aktivasi RAAS yang dipicu virus corona melalui peningkatan ekspresi ACE2 dapat menimbulkan resistensi insulin, yang mengarah pada diabetes tipe 2. Bila dilihat dari sejarah virus corona sendiri, virus SARS-CoV-1 yang muncul tahun 2004 silam diketahui bisa menyebabkan hiperglikemia yang bahkan bertahan sampai 3 tahun pasca kesembuhan dari virus itu sendiri. (Biswasa, Rahamana, Haque, *et al.*, 2020; Lim, Bae, Kwon, *et*

al., 2020; Javanmardi, Keshavarzi, Akbari, *et al.*, 2020). Kedua teori ini didukung oleh artikel dari Hussain, Baxi, Jamali, *et al.*, yang memaparkan bahwa pasien COVID-19 yang disertai diabetes mellitus, yang sedang menjalani pengobatan *angiotensin II reseptor blocker* dan *angiotensin converting enzyme* mempunyai prognosis buruk, karena meningkatkan ekspresi ACE2 sebagai mediator masuk COVID-19 (Hussain, Baxi, Jamali, *et al.*, 2020).

Selain itu, Artikel dari Shang, Shao, Guo, *et al.*, Dan Yu, Lei, Li, *et al.*, memaparkan bahwa diabetes mellitus mempunyai afinitas tinggi pada pengikatan dan *entry virus*, penurunan *T-cell* dan terjadinya peningkatan inflamasi. COVID-19 yang disertai diabetes mellitus dalam kondisi inflamasi kronis dapat menyebabkan kerusakan endotel, peningkatan marker inflamasi seperti *c-reactive protein* dan *interleukin-6* sehingga memicu terjadinya *cytokine storm* dan trombofilia, yang dapat menimbulkan pneumonia dan emboli paru. (Shang, Shao, Guo, *et al.*, 2020; Yu, Lei, Li, *et al.*, 2020)

Analisa Studi

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). (Susilo, Rumende, Pitoyo, *et al.*, 2020) Dalam kurun waktu kurang dari satu tahun virus corona sudah masuk ke berbagai negara diseluruh dunia dan menewaskan banyak jiwa. Akan tetapi salah satu penyebab tingginya kasus kematian tersebut bukan hanya disebabkan *coronavirus disease* itu sendiri, akan tetapi sebagian banyak dikarenakan terdapat penyakit lain yang menyertai, salah satu dari berbagai macam penyakit penyerta tersebut adalah diabetes mellitus. (PERKENI, 2020).

Pada studi literatur kali ini diteliti 20 artikel yang membahas tentang resiko

kematian pasien COVID-19 bila disertai diabetes mellitus sebagai faktor komorbidnya, dengan total populasi COVID-19 yang didapat sebanyak 769.175 orang dari 19 artikel, dan 1 artikel tidak menunjukkan jumlah kasus positif, yaitu jurnal dari Barron, Bakhai, Kar, *et al.* Didapatkan kesamaan diantara semua artikel berhubungan dengan jumlah kematian pasien kasus COVID-19 yang mengidap diabetes mellitus ataupun tidak mengidap diabetes mellitus, yaitu faktor umur dan hipertensi, dari semua artikel bisa dilihat bahwa orang yang mengidap COVID-19 yang tergolong lansia lebih rentan untuk meninggal dibandingkan dengan yang lebih muda, karena secara umum saat sudah berumur banyak didapatkan berbagai macam penyakit penyerta, dikarenakan sistem pertahanan tubuh yang semakin menurun, salah satu penyakit yang paling umum diidap oleh lansia yaitu hipertensi, yang diketahui merupakan faktor resiko kematian nomor satu pada kasus COVID-19. (KEMENKES RI, 2020; Tehrani, Killander, Astrand *et al.*, 2020).

Dari 20 artikel yang didapat, artikel yang mempunyai populasi paling besar yaitu artikel dari Barron, Bakhai, Kar, *et al.*, Dengan sampel diambil dari seluruh warga Inggris yang terdaftar dalam praktek umum, dan artikel yang paling sedikit dalam jumlah populasi yaitu artikel dari Albitar, Ballouze, Ooi, *et al.*, Yang hanya memiliki 828 orang sebagai sampel. Artikel yang memperlihatkan diabetes mellitus merupakan faktor komorbid dengan resiko kematian paling tinggi adalah artikel dari Albitar, Ballouze, Ooi, *et al.*, dengan OR yaitu sebesar 12.234 (CI 95% 4.126-36.272) dengan $p < 0.026$. Sedangkan untuk artikel dengan nilai analisa resiko kematian paling rendah yaitu artikel dari Cai, Shi, Yang, *et al.*, dengan HR sebesar (HR 0.67(0.32-1.39)) dengan $p < 0.280$. Dari keseluruhan artikel yang didapat, 2

artikel secara keseluruhan analisa tidak bermakna terhadap resiko kematian kasus COVID-19 yang disertai diabetes mellitus dan 18 artikel dengan keseluruhan analisa bermakna berhubungan dengan resiko kematian kasus COVID-19 yang disertai diabetes mellitus. Hampir semua artikel mendukung diabetes mellitus sebagai salah satu faktor resiko kematian dari COVID-19. Lim, Bae, Kwon, *et al.*, memaparkan dalam artikelnya bahwa diabetes mellitus bisa menjadi salah satu komorbiditas yang berbahaya, dikarenakan COVID-19 yang disertai dengan diabetes mellitus dengan kondisi yang buruk, dapat menyebabkan berbagai perburukan bagi tubuh, yang kebanyakan mengarah kepada penyakit dengan resiko kematian yang tinggi. (Lim, Bae, Kwon, *et al.*, 2020)

Tipe Diabetes Yang Menyebabkan Peningkatan Mortalitas Pasien COVID-19

Dari semua jurnal yang didapatkan, satu jurnal memaparkan seberapa besar resiko kematian yang dialami oleh kasus COVID-19 yang disertai diabetes mellitus tipe 1 dan 2, dan tipe lainnya, yaitu jurnal dari Barron, Bakhai, Kar *et al.*, yang pada jurnalnya menjelaskan bahwa Hazard Ratio dari diabetes tipe 1 dan tipe 2 dalam hal resiko kematian yaitu (HR 1.61(1.32-1.96) dan (HR 1.61 (1.54-1.67), dengan $p < 0,0001$. (Barron, Bakhai, Kar, *et al.*, 2020) Lim, Bae, Kwon, *et al.*, dalam jurnalnya menyebutkan bahwa produksi ROS dan aktivasi virus dari sistem renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) (melalui peningkatan ekspresi angiotensin II) menyebabkan resistensi insulin yang merupakan penyebab terjadinya diabetes tipe 2. (Lim, Bae, Kwon, *et al.*, 2020) Sedangkan menurut Boddu, Aurangabadkar, Kuchay, *et al.*, dikatakan bahwa COVID-19 belum diketahui dapat menimbulkan diabetes

mellitus melewati jalur patofisiologi diabetes tipe 1 yakni melalui perusakan sel β pankreas, namun tidak bisa dipungkiri bahwa hiperglikemia yang dihasilkan oleh diabetes tipe 1 maupun tipe 2 merupakan salah satu faktor resiko kematian yang tinggi dari pasien COVID-19 (Boddu, Aurrangabdkar, Kuchay, 2020)

Periode Diabetes Yang Menyebabkan Peningkatan Mortalitas Pasien COVID-19

Dari semua jurnal didapatkan satu jurnal yang membahas tentang resiko kematian yang dialami oleh kasus COVID-19 yang disertai riwayat diabetes mellitus, yaitu jurnal dari Yu, Lei, Li, *et al.*, Pada jurnal tersebut diketahui resiko kematian kasus COVID-19 yang disertai riwayat diabetes mellitus mempunyai *Odd Ratio* yang cukup tinggi yaitu (OR 2.34(1.45-3.76) dengan $p < 0.005$ untuk analisa multivariat. (Yu, Lei, Li, *et al.*, 2020). Penyakit diabetes mellitus yang muncul sebelum maupun saat terkena COVID-19 secara umum tidak terlalu berbeda terhadap potensi menghasilkan kenaikan angka kematian. Jurnal ini menjelaskan juga faktor yang membuat perburukan dari COVID-19 yang disertai diabetes mellitus yaitu faktor dalam pengontrolan kadar gula darah itu sendiri. Peningkatan gula darah yang tidak terkontrol menyebabkan berbagai penyakit lain muncul sehingga menaikkan angka kematian. Artikel dari Cai, Shi, Yang, *et al.*, memaparkan bahwa orang dengan gula darah puasa ≥ 7 mmol/L terlepas dari mempunyai diabetes maupun tidak, memiliki resiko kematian yang lebih tinggi. (Cai, Shi, Yang, *et al.*, 2020; Lim, Bae, Kwon, *et al.*, 2020)

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan telaah artikel ini, dapat disimpulkan bahwa diabetes mellitus dapat meningkatkan resiko

mortalitas dari COVID-19. Periode papar (sebelum/saat terkena COVID-19) diabetes, dan tipe diabetes mellitus, tidak signifikan sebagai faktor resiko peningkatan mortalitas dari COVID-19.

Angitensin converting enzyme 2 merupakan mediator COVID-19 untuk memasuki tubuh dan bisa menjadi penyebab terjadinya DM dan memperparah status DM pada kasus COVID-19, kondisi tersebut bisa berujung terjadinya komplikasi yang memperpuruk prognosis.

COVID-19 merupakan penyakit baru, oleh karena itu dari studi literatur ini diharapkan peneliti selanjutnya mendapatkan data yang dapat digunakan untuk studi literatur lanjutan menggunakan metode lain seperti *systematic review* atau *meta-analysis*. Disamping itu diharapkan juga studi ini dapat digunakan sebagai informasi tambahan yang lebih akurat terkait COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Albitar O, Ballouze R, Ooi JP 2020, 'Risk factors for mortality among COVID-19 patients, *Diabetes and Clinical Practice*, Vol.166, hh,1-6
- Barron E, Bakhai C, Kar P *et al.*, 2020, *TheLancet*, Risk factor for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study, *TheLancet* Vol. 8, hh. 823-833
- Biswas M, Rahamana S, Haque Z *et al.*, 2020, Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis, *INTERVIROLOGY*, hh.1-12
- Cai Y, Shi S, Yang F, *et al.*, 2020, Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history, *Diabetes reasearch and clinical practice*, Vol. 169, hh.1-9
- Chidamaram V, Tun NL, Haque WZ, *et al* 2020, Factors associated with

- disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis, *PLOS ONE*, hh. 1-29
- Diah, Dwi, Fathiyah *et al.*, 2020, 'Corona Virus Disease 2019', *Jurnal RESPIROLOGI INDONESIA* Vol.40, no.02, hh.30-120
- Galdamez DRH, Block MAG, Duenas DKR *et al.*, 2020 Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Noncommunicable Diseases and Modifiable Risk Factors in Mexico, *Archieve of Medical Reasearch*, Vol. 5, hh. 683-689.
- Harrison SL, Eynullayeva EF, Lane DA *et al.*, 2020 Comorbidities associated with mortality in 31.461 adults with COVID-19 in the United State: A federated electronic medical record analysis, *PLOS MEDICINE*, hh. 1-11
- Huang I, Lim MA, Pranata P 2020, 'Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumoniae A systematic review, meta-analysis, and meta-regression', *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Reasearch & Review*, Vol.14, hh. 395-403
- Hussain S, Baxi H, Jamail MC *et al.*, 2020, 'Burden of diabetes mellitus and its impact on COVID-19 patients: A meta-analysis of real-world evidence', *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Vol. 14, hh.1595-1602.
- Javanmardi F, Keshavardi A, Akbari A, *et al.*, 2020, 'Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: A systematic review and meta- analysis', *PLOS ONE*, hh. 1-13.
- Kumar A, Aora A, Sharma P *et al.*, 2020, 'Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis', *Diabetes & Metabolical Syndrome: Clinical Reasearch & Review*, Vol. 14, hh. 535-545
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia 2010. 'Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2009', Jakarta Selatan: Kementerian Kesehatan RI
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia 2020. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19), Jakarta Selatan: Kementerian Kesehatan RI
- Lim S, Bae JH, Kwon HS *et al.*, 2020. 'COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management', *Nature Reviews*, hh. 01-20
- Lua L, Zhong W, Bian Z 2020. 'A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: A systematic review and meta- analysis', *Journal of Infection*, no. 81, hh. 18-25
- Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH *et al.*, 2020. 'Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies', *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease*, Vol. 30, hh. 1236-1248
- Noor FM, Islam M 2020. 'Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis', *Journal of Community Health*, hh,1-13
- Perkumupulan Endokrinologi Indonesia 2020. 'Pernyataan Resmi dan Rekomendasi Penanganan Diabetes Mellitus di era Pandemi COVID-19 Nomor: 239/PB.PERKENDI/IV/2020, Jakarta: Perkumupulan Endokrinologi Indonesia.
- Shang L, Shao, Guo Q *et al.*, 2020. 'Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-

- analysis', *Arhieve of medical reasearch*, Vol. 51, hh. 700-709.
- Ssentogo P, Heilbrunn ES, Chinchilli VM *et al.*, 2020. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID- 19 mortality: A systematic review and meta-analysis, *PLOS ONE*, hh,1-16
- Soares RCM, Mattos LR, Raposo LM, *et al.*, 2020. 'Risk Factors for Hospitalizationand Mortality due to COVID-19 in Esp'irito Santo State, Brazil', *Am J Trop Med Hyg*, Vol. 103, no. 03 ,hh. 1184-1190.
- Tian W, Jiang W, Yao J *et al.*, 2020. 'Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis, hh. 1-33.
- Yu C, Lei Q., Li W *et al.*, 2020. Clinical Characteristics, Asociated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality Risk: A Retrospective Study in Wuhan,China, *Am J Prev Med*, Vol. 59, no. 02., hh. 168-175