

DIABETES MELITUS SEBAGAI FAKTOR RISIKO KEPARAHAN DAN KEMATIAN PASIEN COVID-19: META-ANALISIS

DIABETES MELLITUS AS A RISK FACTOR FOR SEVERITY AND MORTALITY OF COVID-19: A META-ANALYSIS

Nining Lestari, Burhannudin Ichsan

Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Korespondensi: dr. Nining Lestari, MPH. Alamat email: nl209@ums.ac.id

ABSTRAK

COVID-19 merupakan penyakit infeksi saluran nafas akut yang disebabkan oleh Coronavirus tipe SARS-Cov-2. COVID-19 masih menjadi ancaman seluruh dunia karena morbiditas dan mortalitasnya yang tinggi. Tingkat keparahan dan kematian pasien COVID-19 dipengaruhi oleh diabetes melitus, hipertensi, usia dan obesitas. Namun saat ini masih terdapat kontroversi dalam hasil penelitian mengenai faktor komorbid diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2) pada COVID-19. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh antara DM tipe 2 terhadap keparahan dan kematian COVID-19. Artikel diambil dari PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, ProQuest, dan Springer Link. Artikel yang dianalisis adalah artikel yang diterbitkan Desember 2019- Agustus 2020, fulltext dengan desain studi observasional, analisis multivariat, dan mencantumkan adjusted odds ratio (aOR). Kata kunci yang dipakai untuk pencarian artikel adalah (Type 2 diabetes mellitus OR diabetic) AND (mortality OR severity) AND (COVID-19 OR Coronavirus OR SARS-CoV-2) AND ("adjusted odds ratio" OR "aOR"). Artikel dikumpulkan dengan diagram PRISMA dan dianalisis dengan Review Manager application 5.4 dengan model analisis random effect. Penelitian ini menganalisis 10 artikel dan mendapati bahwa DM tipe 2 meningkatkan keparahan COVID-19 (aOR = 1,15; 95% CI= 1,11-2,15; p= 0,004) meningkatkan kematian COVID-19 (aOR = 1,65; 95% CI = 1,27-2,16; p< 0,001). Kesimpulannya bahwa diabetes melitus tipe 2 meningkatkan risiko keparahan dan kematian pasien COVID-19.

Kata kunci: Diabetes Melitus, Keparahan, Kematian, COVID-19

ABSTRACT

COVID-19 is an acute airway infection caused by Coronavirus (SARS-Cov-2). COVID-19 remains a worldwide threat due to its high morbidity and mortality. The severity and mortality of COVID-19 patients are mainly affected by diabetes mellitus, hypertension, age, and obesity. This study aims to determine the influence of type 2 diabetes mellitus on the severity and mortality of COVID-19. This was a systematic review and meta-analysis. The articles were obtained from PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, ProQuest, and Springer Link. The articles were published from December 2019- August 2020, full-text articles with observational study design, multivariate analysis, and (adjusted odds ratio/aOR). Keywords to search for articles were (Type 2 diabetes mellitus OR diabetic) AND (mortality OR severity) AND (COVID-19 OR Coronavirus OR SARS-CoV-2) AND ("adjusted odds ratio" OR "aOR"). Articles collected using the PRISMA diagram and analyzed using Review Manager application 5.4 with a random effect model. Ten studies were included in the meta-analysis. The results showed that Type 2 DM increased the severity of COVID-19 (aOR = 1.15; 95% CI= 1.11-2.15; p = 0.04) and the mortality of COVID-19 (aOR = 1.65; 95% CI = 1.27-2.16; p <0.001). Conclusion: Type 2 diabetes mellitus increased the severity and mortality of COVID-19.

Keywords: Diabetes Mellitus, Severity, Mortality, COVID-19

How To Cite: Lestari, N., & Ichsan, B. (2021). DIABETES MELITUS SEBAGAI FAKTOR RISIKO KEPARAHAN DAN KEMATIAN PASIEN COVID-19: META-ANALISIS. *Biomedika*, 13(1), 83-94. doi:<https://doi.org/10.23917/biomedika.v13i1.13544>

DOI: <https://doi.org/10.23917/biomedika.v13i1.13544>

PENDAHULUAN

COVID-19 disebut juga *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), adalah penyakit infeksi saluran napas akut yang disebabkan oleh coronavirus yang dilaporkan pertama kali pada bulan Desember 2019 di Wuhan, China (Huang *et al.*, 2020). Virus tersebut menyebar dengan cepat ke seluruh dunia dan menyebabkan pandemi dengan jumlah kasus total yang dilaporkan sampai dengan 31 Juli 2020 sebanyak lebih kurang 17,1 juta jiwa dan menyebabkan kematian sekitar 700 ribu jiwa (WHO, 2020a). Di Amerika Serikat, jumlah kasus mencapai 9 Juta orang dengan total kematian hingga 350 ribu kematian, disusul Eropa dan Asia Tenggara dengan jumlah kasus 2-3 juta orang dan kematian mencapai 40 ribu orang di Asia Tenggara serta 200 ribu orang di Eropa (WHO, 2020a).

Berdasarkan laporan-laporan yang telah ada, manifestasi klinis COVID-19 sangat bervariasi. Manifestasi klinis tersebut antara lain dapat berupa demam, batuk, batuk berdarah, nyeri kepala, lemas, sesak nafas, anosmia, mata merah dan diare (Feng *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; F. Zhou *et al.*, 2020). Masa inkubasi virus COVID-19 berkisar 1-14

hari, rata-rata gejala mulai muncul pada hari kelima, sedangkan gejala sesak nafas dan pneumonia dapat muncul pada hari ke delapan setelah gejala klinis muncul (Hu *et al.*, 2020). Gejala klinis dapat berbeda-beda pada masing-masing individu karena pengaruh faktor komorbid. Sebagian besar pasien COVID-19 memiliki penyakit komorbid seperti diabetes melitus, hipertensi, penyakit kardiovaskuler, dan penyakit liver kronis. Pasien-pasien yang memiliki komorbid tersebut lebih sering mengalami perburukan dan kematian (Ye *et al.*, 2020).

Sebelum pandemi COVID-19, penderita diabetes melitus (DM) di seluruh dunia mencapai 422 juta orang tahun 2016 (WHO, 2016) dan tahun 2019 meningkat menjadi 463 juta orang (IDF, 2019). Angka tersebut memberikan gambaran bahwa selama pandemi COVID-19, akan banyak penderita diabetes melitus yang perlu mendapat perhatian karena diabetes melitus dianggap berhubungan erat dengan keparahan dan kematian pada pasien COVID-19 (Rajpal *et al.*, 2020). Hasil meta-analisis yang dilakukan Pinedo-Torres *et al.* (2020) menyebutkan bahwa kejadian diabetes melitus adalah sebesar 42 kasus per 1000 pasien terinfeksi COVID-19, dengan angka kematian

sebesar 10 % (Pinedo-Torres *et al.*, 2020).

Penelitian lain menyebutkan tidak ada hubungan signifikan antara DM terhadap peningkatan keparahan dan kematian COVID-19 (Cariou *et al.*, 2020). Mekanisme bagaimana orang dengan diabetes melitus mudah terkena infeksi COVID-19 dan lebih berisiko mengalami kematian masih terus diteliti untuk mencegah dampak yang lebih parah lagi (Cariou *et al.*, 2020). Hal tersebut diatas membuat analisis mengenai faktor komorbid Diabetes Melitus pada kasus infeksi COVID-19 menjadi diperlukan, agar strategi untuk melindungi kelompok-kelompok berisiko tinggi terhadap infeksi COVID-19 menjadi lebih tepat. Pada penelitian meta-analisis ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh diabetes melitus terhadap keparahan dan kematian pada pasien COVID-19.

METODE

Penelitian ini merupakan *Systematic Review dan* meta-analisis. Artikel yang digunakan dalam penelitian ini adalah artikel yang telah diterbitkan pada Desember 2019 sampai Agustus 2020. Artikel diperoleh dari database Google Scholar, PubMed, ProQuest, Science Direct, dan Springer Link. Kata kunci yang digunakan dalam menemukan artikel

adalah adalah (*Type 2 diabetes mellitus OR diabetic*) *AND (mortality OR severity) AND (COVID-19 OR Coronavirus OR SARS-CoV-2) AND ("adjusted odds ratio" OR "aOR")*.

Artikel yang termasuk dalam penelitian ini adalah artikel dengan studi observasional yang telah diterbitkan dari Desember 2019-Agustus 2020. Artikel yang dipilih membahas pengaruh diabetes melitus sebagai penyebab keparahan dan kematian pada pasien COVID-19 yang diterbitkan dalam bahasa Inggris. Sampel penelitian adalah pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19. Hasil akhir penelitian dilaporkan menggunakan adjusted Odds Ratio (aOR).

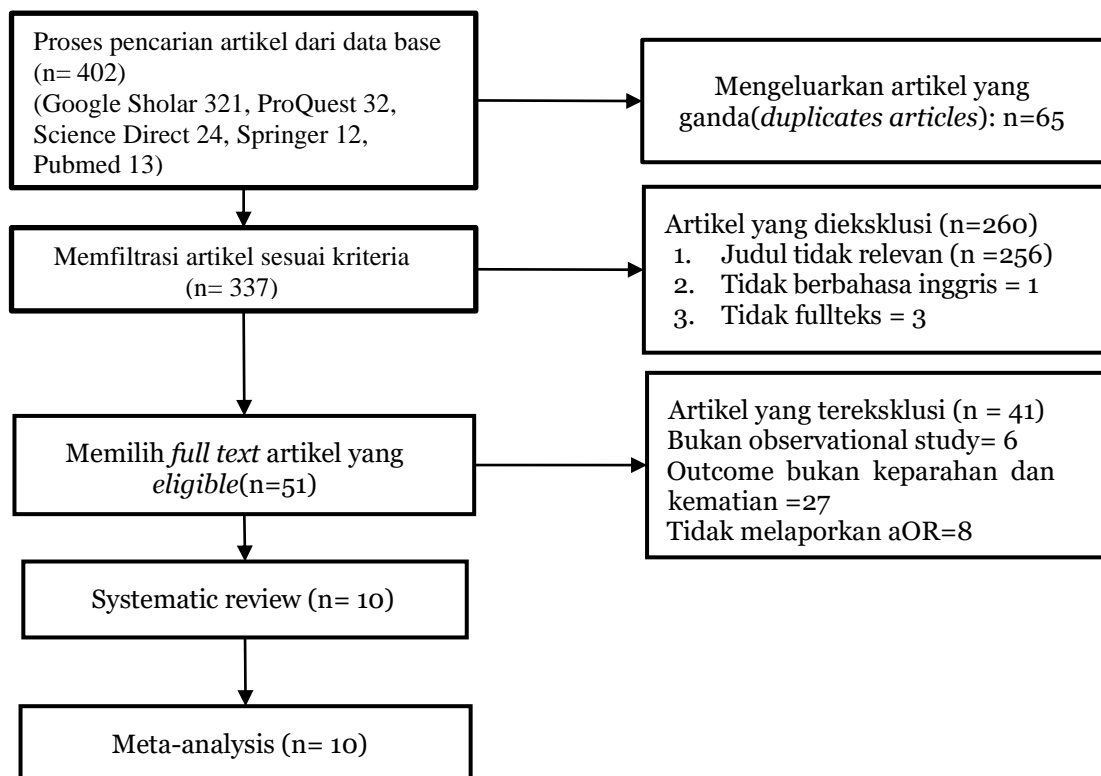
Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah artikel studi observational, analisis multivariat, pasien COVID-19 dewasa, dan DM tipe 2. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah artikel dengan RCT, kuasi eksperimen, artikel tidak diterbitkan dalam bahasa Inggris, pasien anak dan hasil statistik yang tidak melaporkan aOR.

Data diproses menggunakan Review Manager (RevMan 5.4) dengan menghitung perbedaan hasil antar variabel (*effect size*) dan memberikan estimasi efek gabungan serta variasi atau heterogenitas dari semua penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses pencarian artikel menggunakan database pencarian jurnal yang ditunjukkan pada Gambar 1. Proses meta-analisis dimulai dengan identifikasi jurnal yaitu mencari jurnal dari *data base* dengan kata kunci yang ditetapkan, hasilnya didapatkan 402 artikel. Langkah selanjutnya adalah membuang artikel yang sama (*removing duplicate articles*) dilanjutkan dengan

proses filtrasi sehingga didapatkan 10 artikel yang *eligible* untuk dilakukan meta-analisis. Metaanalisis dalam penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu 4 artikel dilakukan meta-analisis DM tipe 2 dengan keparahan COVID-19 sedangkan 6 artikel lainnya dilakukan meta-analisis DM tipe 2 dengan kematian pasien COVID-19.



Gambar 1. Diagram alur proses pencarian artikel dengan PRISMA

Artikel dalam penelitian ini berasal dari benua Asia, Eropa, Amerika Utara dan Amerika Selatan dimana kasus COVID-19 paling banyak tersebar di tiga benua ini (WHO, 2020a)

Diabetes Melitus tipe 2 terhadap keparahan pasien COVID-19

Tabel 1 menunjukkan 4 artikel studi observasional yang melaporkan diabetes melitus sebagai penyebab keparahan pada pasien COVID-19. Total subyek penelitian adalah

10.807 orang dimana subyek dengan komorbid diabetes melitus sebanyak 2.129 orang (Bravi *et al.*, 2020; Gottlieb *et al.*, 2020; Killerby *et al.*, 2020; Ryan *et al.*, 2020).

Tabel 1. Pengaruh Diabetes Melitus Terhadap Keparahan Pasien COVID-19

Penulis (Tahun)	Negara	Total sampel	Keparahan COVID-19		
			aOR	SE	95% CI
Bravi <i>et al.</i> (2020)	Itali	Total:1.603 DM:193 dan Non-DM:1.410	1,52	0,1878	1,05-2,18
Gottlieb <i>et al.</i> (2020)	Illinois, USA	Total:8.673 DM:1.269 dan Non-DM:7.404	1,21	0,1343	0,93-1,58
Killerby <i>et al.</i> (2020)	Georgia, USA	Total:531 DM:111 dan Non-DM:420	3,1	0,3065	1,7-5,9
Ryan <i>et al.</i> (2020)	Michigan, USA	Total:556 DM:172 dan Non-DM:384	1,32	0,2776	0,83-2,09

Kriteria inklusi: artikel dengan studi observational, analisis multivariat, dengan melaporkan aOR, populasi sampel yaitu pasien diabetes melitus dewasa, *outcome* adalah keparahan COVID-19. Heterogenitas : $Tau^2 = 0.07$; $Chi^2 = 8.14$, $df=3$ ($p= 0.04$); $I^2 = 63\%$
Test for overall effect; $Z = 2.59$ ($p= 0.010$).

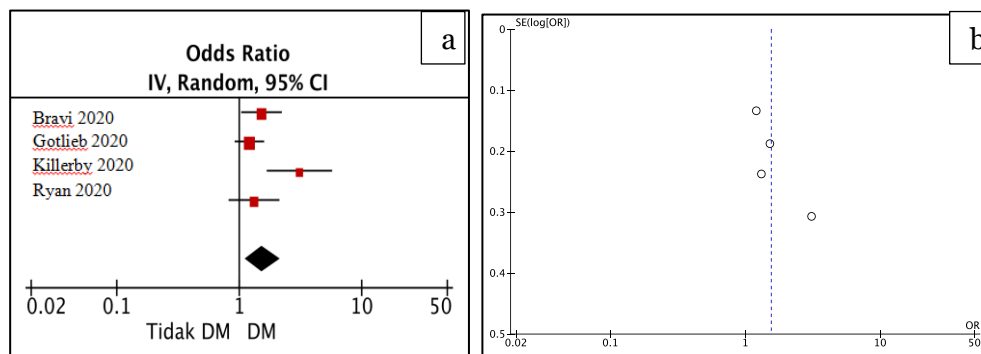
Penelitian dengan meta-analisis mempunyai kelebihan karena mengontrol faktor-faktor perancu yang dapat dilihat dari persyaratan inklusi studi yang menggunakan analisis multivariat dan melaporkan adjusted odds ratio (aOR) (Lee, 2019). Hasil penelitian meta-analisis disajikan dalam bentuk *forest plot* dan *funnel plot*. *Forest plot* menunjukkan secara visual besarnya variasi (heterogenitas) sedangkan *Funnel Plot* menunjukkan hubungan antara ukuran efek studi dan ukuran sampel dari berbagai studi yang dipelajari (Lee, 2019).

Gambar 2a menunjukkan *forest plot* pengaruh diabetes melitus tipe 2 terhadap keparahan pasien COVID-19. Penelitian ini memiliki heterogenitas (I^2) = 63 %, artinya

semua artikel tersebut heterogen sehingga digunakan model *Random Effect*. Berdasarkan Gambar 2a dapat dilihat bahwa analisis dengan *random-effect model* menghasilkan *pooled odds ratio* sebesar 1,55 (95% CI=1,11-2,15) yang secara statistik hasilnya signifikan ($p= 0,04$). Dari hasil *forest plot* tersebut disimpulkan bahwa pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dapat meningkatkan keparahan pasien COVID-19 sebesar 1.55 kali dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang tidak menderita diabetes melitus. *Effect size* dari meta-analisis ini merupakan gabungan *effect size* (kekuatan hubungan antar variabel) dari masing-masing studi yang dilakukan dengan teknik statistika tertentu. Pembuat meta-analisis pada umumnya

tidak memiliki data dasar penelitian, sehingga dimensi *effect size* yang digabungkan dalam meta-analisis sama dengan yang dilaporkan

dalam artikel yang digabungkan. Dalam hal ini digabungkan aOR dari masing-masing penelitian tersebut.



Gambar 2. Forest plot (a) dan Funnel plot (b) pengaruh diabetes terhadap keparahan COVID-19
Keterangan gambar : kotak merah (■) menggambarkan OR masing-masing studi, garis horizontal (—) menggambarkan CI 95%, dan gambar diamond hitam (◆) menggambarkan pooled OR. SE= Standard Error, o = mewakili artikel, garis putus-putus vertical (---) adalah center line untuk melihat kesimetrisan plot.

Dalam penelitian meta-analisis perlu dilihat adanya pengaruh bias publikasi. Bias publikasi dapat dimungkinkan karena adanya kecenderungan beberapa penelitian tidak dipublikasikan apabila hasil $p < 0,05$. Teknik yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan bias publikasi pada penelitian ini adalah dengan menggunakan *funnel plot*. Gambar 2b. menunjukkan *funnel plot* pengaruh DM terhadap keparahan COVID-19. Plot kiri memiliki *Standard Error*: 0,1 -0,3 sementara plot di sebelah kanan memiliki *Standard Error* :0,3. Gambar funnel plot diatas memperlihatkan distribusi penelitian tidak simetris, dimana sebaran penelitian tidak seimbang di kiri dan kanan batas center line. Sehingga bisa disimpulkan bias publikasi mempengaruhi

pengaruh diabetes melitus dengan kematian COVID-19.

Pada penelitian ini, keparahan COVID-19 akibat DM tipe 2 dianalisis dari 4 studi pada tabel 1 dengan melihat gejala klinis yang memburuk, lama perawatan di RS dan pasien yang memerlukan perawatan intensif (Bravi *et al.*, 2020; Gottlieb *et al.*, 2020; Killerby *et al.*, 2020; Ryan *et al.*, 2020). Dari studi lain juga menyebutkan pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit lebih sering mengalami keparahan yang ditandai dengan peningkatan jumlah pasien yang memerlukan perawatan ICU sebesar 1,49 kali lebih banyak daripada pasien COVID-19 tanpa diabetes melitus (95% CI: 1,07-2,09; $p=0,019$) (Fadini *et al.*, 2020). Pasien COVID-19 dengan diabetes

melitus memerlukan perawatan lebih lama di rumah sakit, yaitu 14,4 hari (SD ± 9,6) sedangkan tanpa diabetes melitus memerlukan 9,8 hari (SD ± 17,1) dengan nilai $p < 0.0001$ (Alkundi *et al.*, 2020). Selain diabetes melitus, tingkat keparahan COVID-19 dipengaruhi oleh beberapa faktor komorbid lain seperti hipertensi, jenis kelamin laki-laki, dan perokok aktif. Adanya peningkatan ekspresi reseptor ACE2 pada orang dengan komorbid tersebut diduga menjadi penyebab keparahan penyakit pada pasien COVID-19 (Bornstein *et al.*, 2020). Patogenesis SARS-CoV-2 secara pasti masih belum banyak diketahui, tetapi diduga SARS-CoV-2 menginfeksi tubuh dengan berikatan dengan reseptor-reseptor ACE2 (Angiotensin

Converting Enzyme-2) pada sel inang, kemudian melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan serta bereplikasi dengan cepat (Bornstein *et al.*, 2020; Samrah *et al.*, 2020).

Pengaruh Diabetes Melitus terhadap kematian pasien COVID-19

Terdapat 7 artikel studi observasional pada tabel 2 yang melaporkan diabetes melitus sebagai penyebab mortalitas atau kematian pada pasien COVID-19. Total sampel pasien COVID-19 sebanyak 242.875 orang dimana dengan pasien dengan komorbid diabetes melitus sebanyak 38.106 orang (Albitar *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Cho *et al.*, 2020; Hernandez *et al.*, 2020; Klang *et al.*, 2020; Nogueira *et al.*, 2020).

Tabel 2. Pengaruh Diabetes Mellitus Terhadap Kematian Pasien COVID-19

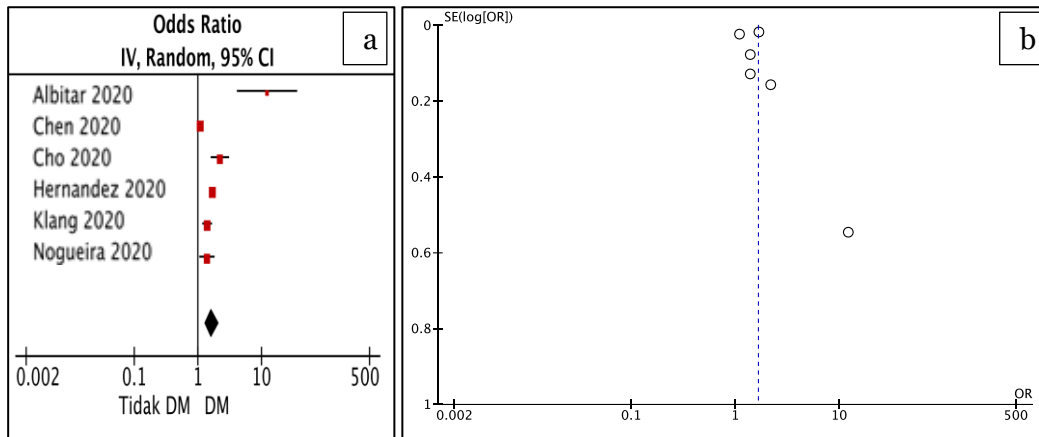
Penulis (Tahun)	Negara	Total sampel	Kematian COVID-19		
			aOR	SE	95% CI
Albitar <i>et al.</i> (2020)	Malaysia	Total: 828 DM: 62 dan Non-DM: 766	12,23	0,5449	4,20 – 36,27
Chen <i>et al.</i> (2020)	China	Total: 904 DM: 136 dan Non-DM: 768	1,09	0,0240	1,04- 1,15
Cho <i>et al.</i> (2020)	Korea	Total: 4542 DM: 632 dan Non-DM: 3910	02,22	0,1576	1.63-2.93
Hernandez <i>et al.</i> (2020)	Mexico	Total: 212.802 DM:34.685 dan Non-DM: 178.117	1,69	0.0184	1,63-1,74
Klang <i>et al.</i> (2020)	USA	Total: 3.406 DM:1.446 dan Non-DM:1960	1,4	0,0786	1,2-1,7
Nogueira <i>et al.</i> (2020)	Portugal	Total: 20.392 DM:1.145 dan Non-DM: 19.248	1,39	0,1287	1,08 – 1,79

Kriteria inklusi: artikel dengan studi observational dengan analisis multivariat, melaporkan aOR, populasi sampel diabetes melitus pada dewasa, serta outcome adalah kematian COVID-19. Heterogenitas: $\tau^2 = 0.09$; $\chi^2 = 233.42$, $df=5$ ($p < 0,00001$); $I^2 = 98\%$. Test for overall effect; $Z = 3.69$ ($p = 0,0002$)

Gambar 3a. *forest plot* pengaruh diabetes melitus terhadap kematian pasien

COVID-19 menunjukkan heterogenitas (I^2) = 98 % sehingga *effect size* yang digunakan adalah model *Random Effect*. Hasil *forest plot* menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes melitus dapat meningkatkan mortalitas pasien

COVID-19 sebesar 1,65 kali dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang tidak menderita diabetes melitus. Secara statistik hasilnya signifikan ($p < 0,00001$).



Gambar 3. Forest plot (a) dan Funnel plot (b) pengaruh diabetes terhadap kematian COVID-19. a. kotak merah (■) menggambarkan OR masing-masing studi, garis horizontal (—) menggambarkan CI 95%, dan gambar diamond hitam (◆) menggambarkan pooled OR. b. SE= Standard Error, o = mewakili artikel, garis putus-putus vertical (---) adalah center line untuk melihat kesimetrisan plot

Gambar 3b. menunjukkan terdapat bias publikasi yang ditandai dengan bentuk asimetris pada grafik. Plot kiri memiliki standard error: 0, 2 – 0, sedangkan pada plot kanan memiliki standard error antara 0.1 -0.6. Gambar *funnel plot* diatas memperlihatkan distribusi penelitian tidak simetris, dimana sebaran penelitian tidak seimbang di kiri dan kanan batas *center line*. Sehingga bisa disimpulkan bias publikasi mempengaruhi pengaruh diabetes melitus dengan kematian COVID-19.

Dari 7 artikel yang dimasukkan dalam

meta-analisis DM terhadap kematian COVID-19 (tabel 2) nilai aOR yang terendah yaitu 1,39 sampai tertinggi yaitu 12,23. Di China, pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus berisiko meningkatkan kematian sebesar 1,09 kali (95 % CI= 1,04-1,15; $p=0,01$) (Chen *et al.*, 2020), di Meksiko sebesar 1,69 kali (95 % CI: 1,63-1,74) (Hernandez *et al.*, 2020), dan Portugal 1,39 kali (95% CI=1,08-1,9) (Nogueira *et al.*, 2020). Pada penelitian ini, pengaruh komorbid terhadap kematian COVID-19 ini dinilai dari satu faktor komorbid saja yaitu diabetes melitus, sedangkan pada penelitian lain

menyebutkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid lebih dari satu dapat meningkatkan kematian sebesar 2,59 kali (95% CI= 1,61-4,17) dibandingkan hanya dengan satu faktor komorbid saja (Guan *et al.*, 2020).

Penelitian meta-analisis ini sejalan dengan penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Wu *et al.*, tahun 2020 yang menyebutkan diabetes melitus meningkatkan keparahan Covid-19 sebesar 2,58 kali dan diabetes melitus meningkatkan kematian pasien COVID-19 sebesar 2,95 kali dibandingkan tanpa komorbid DM (Wu *et al.*, 2020). Pengaruh DM terhadap keparahan dan kematian COVID-19 masih belum diketahui apakah berdiri sendiri atau berkaitan dengan komorbid yang lain. Pasien COVID-19 yang memiliki lebih dari satu komorbid bisa terjadi peningkatan derajat keparahan dan kematian karena semakin banyak organ yang mengalami kerusakan, hal ini didukung teori bahwa ACE2 yang merupakan reseptor SARS-Cov 2 dapat ditemukan pada banyak organ yaitu pankreas, jantung, ginjal, paru, usus, lambung, kandung kencing dan testis (Zhou *et al.*, 2020). Pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus dengan keadaan hiperglikemi tak terkontrol meningkatkan risiko kematian lebih tinggi dibandingkan diabetes

melitus dengan kadar gula yang terkontrol (Rajpal *et al.*, 2020). Penyebab lain keparahan akibat komorbid DM diduga karena pasien DM lebih rentan mengalami infeksi. Kerentanan pasien DM terhadap infeksi COVID-19 karena; 1. peningkatan ACE2 di dalam pasien diabetes melitus sehingga virus makin banyak menempel dan bereplikasi, 2. disfungsi imun pada diabetes melitus sehingga menyebabkan badai sitokin yang menyebabkan keparahan dan kematian COVID-19 (Muniyappa & Gubbi, 2020). Maka dari itu penting untuk mengontrol kadar gula pada pasien DM dengan COVID-19.

SIMPULAN DAN SARAN

Studi yang membahas data keparahan dan kematian COVID-19 sangat penting karena pandemi COVID-19 masih menjadi ancaman dunia. Jumlah studi relevan yang diterbitkan dan dapat diakses masih terbatas, serta beberapa studi belum mengontrol faktor perancu, dilihat dari sedikitnya penelitian multivariat dengan melaporkan aOR (Adjusted Odds Ratio). Diabetes melitus merupakan salah satu faktor komorbid di antara banyak faktor komorbid yang meningkatkan risiko keparahan dan kematian pada pasien COVID-19. Untuk penelitian selanjutnya diharapkan dapat menambahkan artikel terkait untuk dianalisis,

seiring dengan pandemi COVID-19 yang masih berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 37(SUPPL.1). Pp: S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- Albitar, O., Ballouze, R., Ooi, J., and Sheikh Ghadzi, S. 2020. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30545-3/abstract](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30545-3/abstract)
- Alkundi, A., Mahmoud, I., Musa, A., Naveed, S., and Alshawwaf, M. 2020. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: A retrospective single centre study. *Diabetes Res Clin Pract*. 165. 108263. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108263>
- Bornstein, S. R., Rubino, F., Khunti, K., Mingrone, G., Hopkins, D., Birkenfeld, A. L., Boehm, B., Amiel, S., Holt, R. I., Skyler, J. S., DeVries, J. H., Renard, E., Eckel, R. H., Zimmet, P., Alberti, K. G., Vidal, J., Geloneze, B., Chan, J. C., Ji, L., and Ludwig, B. 2020. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 8(6). Pp: 546–550. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
- Bravi, F., Flacco, M. E., Carradori, T., Volta, C. A., Cosenza, G., De Togni, A., Martellucci, C. A., Parruti, G., Mantovani, L., and Manzoli, L. 2020. Predictors of severe or lethal COVID-19, including angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers, in a sample of infected Italian citizens. *PLoS one*. 15(6 June)Pp: 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235248>
- Cariou, B., Hadjadja, S., Wargny, M., Pichelin, M., Al-Salameh, A., Allix, I., Amadou, C., Arnault, G., Baudoux, F., Bauduceau, B., Borot, S., Bourgeon-Ghittori, M., Bourron, O., Boutoille, D., Cazenave-Roblot, F., Chaumeil, C., Cosson, E., Coudol, S., Darmon, P., ... Gourdy, P. 2020. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 63(8). Pp: 1500–15. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
- Chen, Y., Yang, D., Cheng, B., Chen, J., Peng, A., Yang, C., Liu, C., Xiong, M., Deng, A., Zhang, Y., Zheng, L., and Huang, K. 2020. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Diabetes and COVID-19 in Association with Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*. 43(7). Pp: 1399–407. <https://doi.org/10.2337/dc20-0660>
- Cho, S. I., Yoon, S., and Lee, H.-J. 2020. *Impact of comorbidity burden on mortality in patients with COVID-19: a retrospective analysis of the Korean health insurance database*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-54298/v1>
- Fadini, G. P., Morieri, M. L., Boscari, F., Fioretto, P., Maran, A., Busetto, L., Bonora, B. M., Selmin, E., Arcidiacono, G., Pinelli, S., Farnia, F., Falaguasta, D., Russo, L., Voltan, G., Mazzocut, S., Costantini, G., Ghirardini, F., Tresso, S., Cattelan, A. M., ... Avogaro, A. 2020. Journal Pre-proofs Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract*. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374>
- Feng, Y., Ling, Y., Bai, T., Xie, Y., Huang, J., Li, J., Xiong, W., Yang, D., Chen, R., Lu, F., Lu, Y., Liu, X., Chen, Y., Li, X., Li, Y., Summah, H. D., Lin, H., Yan, J., Zhou, M., ... Qu, J. 2020. COVID-19 with different severities: A multicenter study of clinical features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 201(11). Pp: 1380–88. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002->

0445OC

- Gottlieb, M., Sansom, S., Frankenberger, C., Ward, E., and Hota, B. 2020. *Clinical Course and Factors Associated with Hospitalization and Critical Illness Among COVID-19 Patients in Chicago, Illinois*.
<https://doi.org/10.1111/ACEM.14104>
- Guan, W., Liang, W., Zhao, Y., Liang, H., Chen, Z., Li, Y., Liu, X., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Ou, C., Li, L., Chen, P., Sang, L., Wang, W., Li, J., Li, C., Ou, L., Cheng, B., ... He, J. 2020. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *MedRxiv*. 2020.02.25.20027664.
<https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20027664>
- Hernandez, D. R., González-Block, M. Á., Romo-Dueñas, D. K., Lima-Morales, R., Hernández-Vicente, I. A., Lumbreras-Guzmán, M., and Méndez-Hernández, P. 2020. Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Noncommunicable Diseases and Modifiable Risk Factors in Mexico. *Arch. Med. Res.* 51(7). Pp: 683–9.
<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.07.003>
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., and Shi, Z.-L. 2020. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.*
<https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 395(10223). Pp: 497–506.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- IDF. 2019. *Worldwide toll of diabetes*.
<https://diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>
- Killerby, M., Link-Gelles, R., Haight, S. C., Schrodt, C. A., England, L., Gomes, D. J., Shamout, M., Pettrone, K., O’Laughlin, K., Kimball, A., Blau, E. F., Burnett, E., Ladva, C. N., Szablewski, C. M., Tobin-D’Angelo, M., Oosmanally, N., Drenzek, C., Murphy, D. J., Blum, J. M., ... Wong, K. K. 2020. *Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 — Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020* *MMWR*. 69(25). Pp: 790–4.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925e1>
- Klang, E., Kassim, G., Soffer, S., Freeman, R., and Levin, M. A. 2020. Morbid Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Wiley Online Library*.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/oby.22913>
- Lee, Y. H. 2019. What’s hot? Strengths and Limitations of Meta-Analysis. *Korean J Fam Med*. Vol. 94, N. <https://doi.org/10.3904/kjm.2019.94.5.391>
- Muniyappa, R., and Gubbi, S. 2020. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 318(5). E736–E741.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>
- Nogueira, P. J., de Araújo Nobre, M., Costa, A., Ribeiro, R. M., Furtado, C., Bacelar Nicolau, L., Camarinha, C., Luís, M., Abrantes, R., and Vaz Carneiro, A. 2020. The Role of Health Preconditions on COVID-19 Deaths in Portugal: Evidence from Surveillance Data of the First 20293 Infection Cases. *J. Clin. Med.* 9(8).
<https://doi.org/10.3390/jcm9082368>
- Pinedo-Torres, I., Flores-Fernández, M., Yovera-Aldana, M., Gutierrez-Ortiz, C., Zegarra-Lizana, P., Intimayta-Escalante, C., Moran-Mariños, C., Alva-Diaz, C., and Pacheco-Barrios, K. 2020. Prevalence of Diabetes Mellitus and Its Associated Unfavorable Outcomes in Patients With Acute Respiratory Syndromes Due to Coronaviruses Infection: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 13.117955142096249. <https://doi.org/10.1177/1179551420962495>
- Rajpal, A., Rahimi, L., and Ismail-Beigi, F. 2020. Factors Leading to High Morbidity and Mortality of COVID -19 in Patients with Type 2 Diabetes . *J Diabetes*. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>
- Ryan, C., Minc, A., Caceres, J., Balsalobre, A., Dixit, A., Ng, B., Schmitzberger, F., Syed-Abdul, S., and Fung, C. 2020. Predicting severe outcomes in Covid-19 related illness using only patient demographics, comorbidities and symptoms. *Am. J. Emerg. Med.* <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.017>
- Samrah, S., and Al-Mistarehi, AHW, A. I. 2020. COVID-19 outbreak in Jordan: Epidemiological features, clinical characteristics, and laboratory findings. *Elsevier*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2049080120302016>
- WHO. 2016. *Executive Summary Global Report On Diabetes*. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204874/WHO_NMH_NVI_16.3_eng.pdf?sequence=1
- WHO. 2020a. Coronavirus Disease Situation Report World Health Organization. *World Health Organization*. 19(May). Pp: 1–17.
- WHO. 2020b. *WHO COVID-19 Case definition*. <https://www.who.int/publications/i/item/>
- WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2
- Wu, J., Zhang, J., Sun, X., Wang, L., Xu, Y., Zhang, Y., Liu, X., and Dong, C. 2020. Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Diabetes Obes Metab*. <https://doi.org/10.1111/dom.14105>
- Ye, C., Zhang, S., Zhang, X., Cai, H., Gu, J., Lian, J., Lu, Y., Jia, H., Hu, J., Jin, C., Yu, G., Zhang, Y., Sheng, J., and Yang, Y. 2020. Impact of comorbidities on patients with COVID-19: A large retrospective study in Zhejiang, China. *J Med Virol*. June. <https://doi.org/10.1002/jmv.26183>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., and Cao, B. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 395(10229). Pp: 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhou, Y., Yang, Q., Chi, J., Dong, B., Lv, W., and L Shen. 2020. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Elsevier*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220305725>