

## DIABETES MELLITUS SEBAGAI FAKTOR RISIKO KEMATIAN PADA PASIEN COVID-19 DEWASA : A SCOPING REVIEW

Agus Herianto<sup>1,2\*</sup>, Sri Setiyarini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Keperawatan Dasar dan Emergensi, FKMK, UGM, Indonesia

<sup>2</sup>ICU RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, Jawa Tengah, Indonesia

\* Corresponding author : [heriantoagus82@gmail.com](mailto:heriantoagus82@gmail.com)

### Abstrak

Covid-19 menyebabkan kematian yang tinggi terutama pada pasien-pasien dengan komorbid. Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu komorbid yang menjadi faktor resiko kematian pada pasien Covid-19. *Scoping review* ini bertujuan untuk mengetahui apakah sampai dengan saat ini DM menjadi faktor resiko kematian pada pasien Covid-19 dewasa. Pencarian literatur dilakukan di *database* Pubmed dan Science Direct dengan menggunakan kata kunci "*Covid-19 AND risk factors diabetes mellitus AND mortality AND adult*". Sebanyak 2.233 artikel didapatkan dari dua database tersebut dan 1 artikel *hand searching* yang berupa artikel *review* dan artikel riset *original* yang kemudian diskriminasi duplikasi, tahun terbit Desember 2019-Maret 2022, *open access/free fulltext*, dan berbahasa Inggris, serta subyek merupakan pasien dewasa (>18 tahun) sehingga didapatkan 20 artikel yang masuk dalam *review* ini. Enam belas artikel menunjukkan bahwa DM adalah factor resiko kematian pada pasien Covid-19 dewasa. Empat artikel menunjukkan bahwa secara statistik, DM bukan merupakan faktor resiko kematian pada pasien Covid-19 dewasa akan tetapi berpengaruh terhadap beratnya gejala yang dialami. DM merupakan faktor resiko terhadap kematian pasien Covid-19 dewasa dan memperparah gejala. Apabila DM pada pasien Covid-19 dikelola dengan baik tingkat kematian dan keparahan gejala dapat menurun.

**Kata Kunci** : Covid-19, diabetes mellitus, kematian, SARS Cov-2, faktor risiko

### Abstract

*Covid-19 causes high mortality especially in patients with comorbidities. Diabetes mellitus (DM) is one of the comorbidities that are a risk factor for death in Covid-19 patients. This scoping review aims to find out whether until now DM has been a risk factor for death in adult Covid-19 patients. A literature search was conducted on Pubmed and Science Direct using the keywords "Covid-19 AND risk factors diabetes mellitus AND mortality AND adult". A total of 2,233 articles were obtained from the two databases and 1 hand searching article in the form of review articles and original research articles which were then screened for duplication, the publication year from December 2019-March 2022, open access / free fulltext, and in English, and the subjects were adult patients (>18 years) so that 20 articles were obtained in this review. Sixteen articles show that DM is a risk factor for death in adult Covid-19 patients. Four articles show that statistically, DM is not a risk factor for death in adult Covid-19 patients but affects the severity of the symptoms experienced. DM is a risk factor for the death of adult Covid-19*

*patients and aggravates symptoms. If DM in Covid-19 patients is managed properly, the mortality rate and severity of symptoms may decrease.*

**Keywords :** *Covid-19, diabetes mellitus, mortality, SARS Cov-2, risk factors*

## PENDAHULUAN

Covid-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan virus SARS-Cov-2 yang ditetapkan sebagai pandemi oleh WHO sejak 11 Maret 2020. Sampai dengan 27 Januari 2022 WHO melaporkan secara global kasus konfirmasi Covid-19 adalah 360.578.392 dengan tingkat kematian pasien sebesar 5.620.865 (World Health Organization, 2022).

Covid-19 adalah penyakit menular *emerging* yang mana bukti terkait dengan penularan penyakit, kerentanan, dan faktor risiko kematian dan morbiditas belum diketahui dengan baik (Miller et al., 2020). Kematian pada pasien Covid-19 dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, admisi ICU, kegemukan, hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskuler, dan kanker (Noor & Islam, 2020).

Prevalensi diabetes secara umum pada usia 20-79 tahun tingkat global tahun 2019 diperkirakan sebesar 9,3% (463 juta orang) dan meningkat menjadi 10,2% (578 juta) pada tahun 2030 dan 10,9% (700 juta) pada tahun 2045 (Saeedi et al., 2019). Di negara berkembang seperti Indonesia sebesar 8,5% pada tahun 2018 berdasarkan pada pemeriksaan gula darah yang meningkat (Kemenkes, 2020).

Diabetes mellitus merupakan salah satu komorbid utama yang dikaitkan dengan kematian pada pasien Covid-19 (Y. Liu et al., 2021). Prevalensi DM pada pasien Covid-19 secara statistik mempengaruhi

tingkat kematian, setiap kenaikan 1% prevalensi DM berhubungan dengan kenaikan 1,5% kematian (Miller et al., 2020).

DM diduga menjadi risiko kematian pada pasien Covid-19 karena terkait ACE-2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*) dan IL-6 (*Interleukin 6*) (Marfella et al., 2020; Wan et al., 2020). Peningkatan ACE-2 dan IL-6 pada pasien DM menyebabkan keparahan dan tingginya kematian ketika terkena Covid-19.

Penelitian-penelitian tentang pengaruh DM terhadap resiko kematian pasien Covid-19 telah banyak dilakukan, baik penelitian primer maupun *review*. Oleh karena covid-19 merupakan penyakit infeksi *emerging*, dengan penelitian yang terus berkembang maka perlu dilakukan *review* lanjutan untuk memperkuat *evidence*.

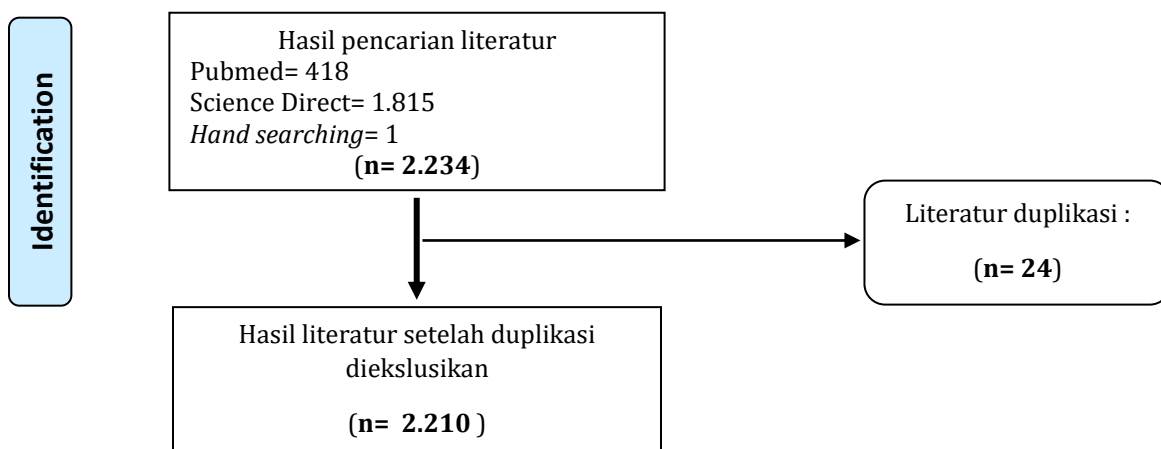
*Review* ini bertujuan untuk mengetahui apakah sampai dengan saat ini DM menjadi faktor resiko kematian pada pasien Covid-19 dewasa secara global berdasarkan penelitian-penelitian terkini.

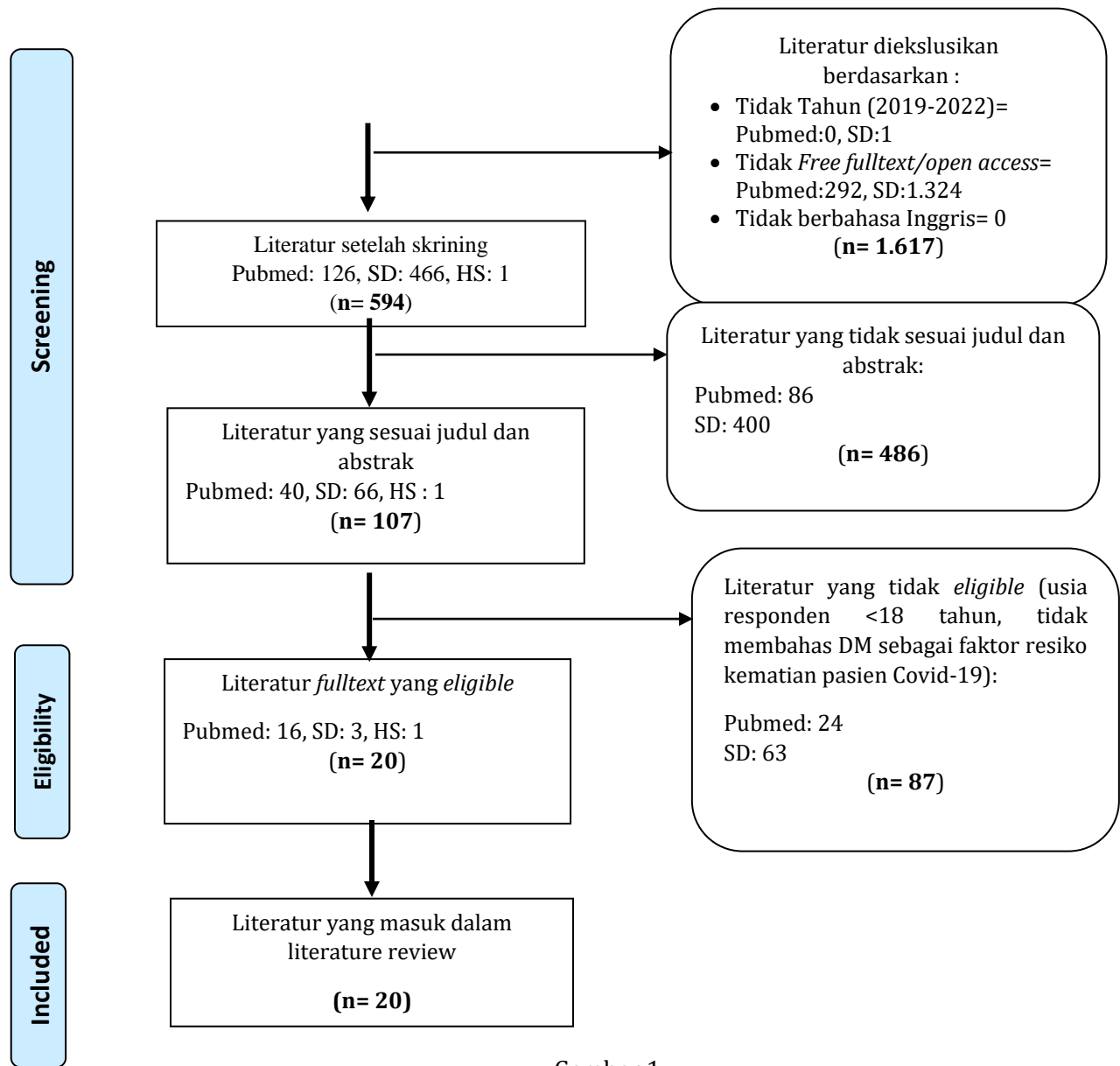
## METODE

*Review* ini merupakan *scoping review* yang dilakukan melengkapi *review* sebelumnya yang mengambil data sampai dengan Juni 2021 (Mulchandani et al., 2022). Penetapan pertanyaan klinis menggunakan PICO dengan P (*population*): Pasien Covid-19 dewasa (*Adult patient with Covid-19*), I (*intervention*): faktor resiko diabetes mellitus (*risk faktor of diabetes*

*mellitus*), C (*comparison*): -, O(*outcome*) : kematian (*mortality*). Pertanyaan penelitian dari *review* ini adalah: apakah DM menjadi factor resiko kematian pada pasien Covid-19 dewasa? Kata kunci yang digunakan dalam mencari artikel literatur adalah “Covid-19”, “*risk factors diabetes mellitus*”, “*mortality*”, dan “*adult*”.

Pencarian literatur dilakukan pada dua database yaitu Pubmed dan Science Direct dengan memasukkan kata kunci “*Covid-19 AND risk factors diabetes mellitus AND mortality AND adult*”. Hasil pencarian kemudian dicek duplikasi dan diskruining berdasarkan tahun yaitu Desember 2019-Maret 2022, *open access/free fulltext*, original riset dan *review*, dan berbahasa Inggris. Peneliti juga melakukan *hand searching* untuk mendapatkan artikel terkini di luar dua *database* tersebut. Artikel literatur yang lolos skrining kemudian diteliti kesesuaian judul dan abstraknya. Hasil artikel yang sesuai judul dan abstraknya kemudian selanjutnya dicek eligibilitasnya sesuai dengan tujuan penelitian dan usia sampel >18 tahun.





Gambar 1.  
Diagram alur pencarian-penetapan artikel

## HASIL

Pencarian artikel literatur di Pubmed dan Science Direct mendapatkan 2.233 artikel serta satu artikel dari handsearching yang kemudian diskoring duplikasi dan ditelaah eligibitasnya sesuai dengan tujuan penelitian menghasilkan 20 artikel yang masuk dalam *review* ini. Empat artikel merupakan *systematic review* dan 16 lainnya merupakan penelitian primer/*original*

*research*. Terdapat 1 artikel yang terbit setelah Juni 2021 dimana *review* sebelumnya yang paling baru adalah terbit pada Juni 2021.

Sebanyak 16 artikel menunjukkan hasil bahwa DM menjadi faktor resiko kematian pada pasien Covid-19 dewasa. Ada 4 artikel yang menunjukkan hasil yang berbeda, dimana DM bukan merupakan faktor resiko kematian pada pasien Covid-19 dewasa.

Tabel 1.  
 Matriks Sintesis Literatur

Peneliti, Tahun, dan Tempat	Judul	Tujuan Penelitian	Waktu	Metodologi			Temuan Utama
				Desain	Sampel	Sampling	
Mulchandani et al. (2022) India	<i>Factors associated with differential COVID-19 mortality rates in the SEAR nations: a narrative review</i>	Untuk memperkirakan faktor-faktor yang berkaitan dengan kematian yang terkait dengan pasien COVID-19 di negara-negara di kawasan Asia Tenggara	Januari 2020 sampai dengan Juni 2021	<i>Systematic review</i>	106 artikel dengan 155.878 sampel dari negara-negara di Asia Tenggara yaitu India, Indonesia, Bangladesh, Nepal, dan Thailand	MEDLINE via PubMed and Google Scholar	Temuan yang konsisten di semua penelitian adalah adanya hubungan yang kuat dari usia yang lebih tua, diabetes, dan kondisi kronis lainnya dengan indikator keparahan penyakit dan kematian (tinggal di rumah sakit yang lebih lama, penerimaan ICU, dan ventilator support).
Kaminska et al. (2021) Eropa (Polandia, Belanda, Ceznya)	<i>Impact of diabetes mellitus on in-hospital mortality in adult patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.</i>	Untuk meringkas dan mensintesis evidence yang tentang dampak diabetes mellitus pada kematian di rumah sakit pada pasien dengan COVID-19	Artikel yang terpublikasi sampai dengan 10 Desember 2020	<i>systematic review and meta-analysis</i>	19 artikel dengan 10.801 sampel dari negara-negara di Asia, Eropa, dan Amerika yaitu Korea, Korea Utara, Cina, Qatar, Perancis, Inggris, dan Amerika Serikat.	MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Scopus, Cochrane dengan memasukkan semua publikasi yang <i>clinical trials</i> atau <i>observational studies</i>	Kematian pasien DM vs non-DM adalah 21,3 versus 6,1%, masing-masing (OR = 2.39; 95%CI: 1.65, 3.46; I2 = 62%; P < 0.001. Efek sedang dari analisis daya kematian di rumah sakit (d Cohen = 0.68, 95%CI: 0.51, 0.72).
Miller et al. (2020) Tennessee, USA	<i>Diabetes mellitus increases the risk of hospital mortality in patients with Covid-19:</i>	Untuk menentukan tingkat kematian pasien yang dirawat di rumah sakit dengan Covid-19 di China dan untuk	Antara 1 Desember 2019 sampai 31Maret 2020	<i>Systematic review and meta-analysis</i>	16 artikel dengan 1.832 pasien yang dirawat di rumah sakit di China yang terkonfirmasi Covid-19	Medline, Embase, and the Cochrane	Satu-satunya variabel yang secara statistik secara signifikan mempengaruhi tingkat kematian adalah prevalensi DM, di mana setiap peningkatan 1% dalam prevalensi DM

	<i>Systematic review with meta-analysis</i>	mengidentifikasi faktor-faktor yang berpotensi mempengaruhi tingkat ini.					dikaitkan dengan peningkatan absolut 1,5% dalam tingkat kematian, koefisien regresi 1,5%, 95% CI : 0.2,0.8 (P <0.001).
Corona et al.(2021) Itali	<i>Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis.</i>	Untuk memberikan gambaran umum tentang prediktor utama tingkat kematian rata-rata (MR) yang terkait dengan infeksi SARS-CoV-2 pada pasien yang dirawat di rumah sakit, menurut data yang terpublikasi	1 January 2020 sampai dengan 31 Juli 2020	<i>Systematic review and meta-analysis</i>	87 artikel dengan 35.486 pasien dari benua Asia, Eropa, dan Amerika	Medline, Embase, dan Cochrane	Setelah penyesuaian terhadap <i>confounder</i> diabetes mellitus adalah prediktor terbaik MR berdasarkan pada usia dan jenis kelamin, diikuti oleh penyakit obstruktif paru kronis dan keganasan dengan <i>r adjusted</i> 0.187(p<0,0001), 0.138(p<0,0001), 0.139(p<0,0001).
Yan et al. (2020) China	<i>Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes</i>	Untuk menyelidiki karakteristik klinis pasien dengan covid-19 berat dengan diabetes mellitus, dan hubungan diabetes dengan hasil pada pasien dengan covid-19 yang parah.	10 Januari 2020 sampai dengan 24 February 2020	<i>single-center, retrospective observational study</i>	193 pasien yang dirawat di Tongji Hospital (Wuhan, China)		Pasien dengan diabetes memiliki kematian yang lebih tinggi (81,3% vs 47,6%) daripada pasien tanpa diabetes (p<0.001)
Diedisheim et al. (2021) Perancis	<i>Diabetes Increases Severe COVID-19 Outcomes Primarily in Younger Adults</i>	Untuk menyelidiki risiko <i>outcome</i> COVID-19 yang parah pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan dan tanpa diabetes sesuai dengan kategori usia	Februari sampai 30 June 2020, <i>follow-up</i> dilakukan sampai 30 September 2020	<i>retrospective observational cohort study</i>	6.314 pasien yang dirawat karena COVID-19 di the Paris metropolitan area, France	<i>Consecutive</i>	Kematian lebih tinggi pada pasien dengan diabetes (26%) daripada pada mereka yang tidak menderita diabetes (22%, P < 0,001), tetapi HR yang disesuaikan untuk diabetes hanya signifikan pada pasien yang lebih muda dari usia 50

Liu <i>et al.</i> , (2021) Wuhan, China	<i>Diabetes, even newly defined by HbA1c testing, is associated with an increased risk of in-hospital death in adults with COVID-19</i>	Untuk menyelidiki dampak diabetes pada prognosis COVID-19	28 Januari 2020 sampai dengan 4 April 2020.	<i>retrospective study</i>	233 pasien di Zhongfa xin cheng campus of Tongji Hospital in Wuhan, China.		tahun. (HR 1.81 [1.14-2.87]) Dibandingkan dengan kelompok non-diabetes, kelompok diabetes secara keseluruhan (didiagnosis dan baru didiagnosis) memiliki tingkat kematian yang meningkat secara signifikan (22,5% vs 5,9%, p < 0,001)
Nicholson <i>et al.</i> (2021) UK	<i>Estimating risk of mechanical ventilation and in-hospital mortality among adult COVID-19 patients admitted to Mass General Brigham: The VICE and DICE scores</i>	Untuk mengevaluasi faktor risiko pada penerimaan (termasuk komorbiditas, tanda-tanda vital, dan penilaian laboratorium awal) yang terkait dengan kebutuhan ventilasi dan kematian di rumah sakit pada COVID-19	Sebelum 19 Mei 2020	<i>retrospective cohort</i>	1.042 pasien di lima rumah sakit the Mass General Brigham health care system (Massachusetts General Hospital, MGH; Brigham and Women's Hospital, BWH; Newton Wellesley Hospital, NWH; Brigham and Women's Faulkner Hospital, BWFH; and North Shore Medical Center, NSMC) in the Boston region	<i>Consecutive</i>	10 faktor menjadi prediktor kematian pasien Covid-19 di rumah sakit yaitu usia, jenis kelamin laki-laki, penyakit arteri koroner, diabetes mellitus, penggunaan statin kronis, Rasio SpO <sub>2</sub> : FiO <sub>2</sub> , indeks massa tubuh, rasio neutrofil terhadap limfosit, jumlah trombosit, dan procalcitonin. 10 variabel yang secara independen terkait dengan kemungkinan kematian di rumah sakit termasuk dengan hasil analisa statistic sebagai berikut: usia (untuk setiap peningkatan 10 tahun: OR 2,95; 95% CI 2,23-3,92, p<0.001), jenis kelamin laki-laki (OR 3.03; 95% CI 1.53–5.97, p = 0,001), CAD (OR 2,79; 95% CI 1,35–5,77, p = 0,006), diabetes mellitus (OR 2,16; 95% CI 1,18–3,97, p = 0,013),



penggunaan statin kronis (OR 0,47; 95% CI 0,24–0,92, p = 0,028), rasio SpO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub> (untuk setiap peningkatan 100, OR 0,48; 95% CI 0,36–0,62, p<0,001), BMI (OR 1,07; 95% CI 1,02–1,12, p = 0,008), rasio neutrofil terhadap limfosit (OR 1,32 untuk setiap 10 unit meningkat; 95% CI 1,00–1,44, p = 0,045), jumlah trombosit (OR 0,78 untuk setiap 50 × 10<sup>9</sup>/ L meningkat; 95% CI 0,64–0,95, p = 0,013), dan procalcitonin (log<sub>2</sub>-transformed, OR 1,24; 95% CI 1,06–1,44, P = 0,006).

Iqbal <i>et al.</i> (2021) UK	<i>Higher admission activated partial thromboplastin time, neutrophil-lymphocyte ratio, serum sodium, and anticoagulant use predict in-hospital COVID-19 mortality in people with Diabetes: Findings from</i>	Untuk membuat dan membandingkan model kelangsungan hidup dari indeks laboratorium penerimaan pada orang yang dirawat di rumah sakit dengan coronavirus disease 2019 (COVID-19) dengan dan tanpa diabetes	29 Februari 2020 sampai 01 Mei 2020	<i>Retrospective observational cohort study</i>	505 patients	<i>Consecutive</i>	Kematian COVID-19 di rumah sakit yang jauh lebih tinggi pada mereka yang memiliki DM COVID-19 kematian 34,6% vs non-DM COVID-19 kematian 25,2%; P< 0,05]
----------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------------------	--------------	--------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<i>Two University Hospitals in the U.K</i>							
Lampasona et al.(2020) Itali	<i>Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study</i>	to characterise the humoral response against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in patients with diabetes untuk mengetahui karakteristik respons humoral terhadap SARS-CoV-2 pada pasien dengan diabetes	25 Februari and 19 April 2020	<i>Cohort</i>	509 pasien di the Emergency or Clinical departments of the Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) San Raffaele Hospital	<i>Consecutive</i>	Diabetes secara independen dikaitkan dengan risiko kematian (HR 2,32 [95% CI 1,44, 3,75], p = 0,001), bahkan setelah penyesuaian untuk usia, jenis kelamin dan komorbiditas relevan lainnya.
Kim et al.(2020) Korea	<i>The Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Moderate-to-Severe Coronavirus Disease 2019 Infection and Diabetes in Daegu, South Korea</i>	mengevaluasi karakteristik klinis dan <i>outcome</i> pasien COVID-19 sedang hingga berat pada pasien dengan diabetes	18 Februari 2020 and 31 Maret 2020.	<i>a multi-center, retrospective, observational study</i>	1.082 pasien dari university hospitals (Daegu Catholic University Hospital), Keimyung University Dongsan Medical Center, Kyungpook National University Hospital, Kyungpook National University Chilgok Hospital, dan Yeungnam University		Tingkat kematian secara signifikan lebih tinggi pada kelompok DM daripada pada kelompok non-DM (18,7% vs 7,7%). Pada peserta yang <i>PS-matched</i> , kelompok DM menunjukkan kematian yang lebih tinggi daripada kelompok non-DM, seperti yang diilustrasikan oleh tingkat kematian kumulatif (HR, 2,40; CI 95%, 1,38 - 4,15)

					Hospital, Daegu		
Alshukry et al.(2021) Kuwait	<i>Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with diabetes mellitus in Kuwait</i>	Untuk menganalisis karakteristik klinis dan hasil pasien COVID-19 diabetes Kuwait	24 Februari sampai 24 Mei 2020	<i>single-center, retrospective study</i>	417 pasien yang dirawat di Jaber Al-Ahmad Hospital in Kuwait	<i>Consecutive</i>	Kami menemukan bahwa setiap peningkatan glukosa puasa 1 mmol / L dikaitkan dengan 1,52 (95% CI: 1,34-1,72, p < 0,001) kali kemungkinan kematian akibat COVID-19.
Cai et al.(2020) Cina	<i>Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history</i>	Untuk menjelaskan peran kadar glukosa darah puasa (FBG) dalam prognosis coronavirus disease 2019 (COVID-19).	20 Januari sampai 20 Februari 2020	<i>cohort retrospective study</i>	941 pasien yang dirawat di Renmin Hospital of Wuhan University di Wuhan	<i>Consecutive</i>	Ada hubungan positif antara diabetes yang sudah ada sebelumnya dan kematian pasien COVID-19 (21 dari 123 [17,1%] vs 76 dari 818 [9,3%]; P = 0,012). FBG ≥7,0 mmol/L adalah faktor risiko independen untuk kematian COVID-19 terlepas dari ada atau tidaknya riwayat diabetes (rasio bahaya, 2,20 [95% CI, 1,21-4,03]; P = 0,010)
Sun et al.(2021) Cina	<i>Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang</i>	Untuk mengevaluasi kontribusi hipertensi saja, T2DM saja, atau kombinasinya terhadap risiko kematian, sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS)/kegagalan pernapasan, dan infeksi COVID-19 yang parah	Januari sampai April 2020		3.400 pasien di the Huoshen Mountain Hospital dan the Guanggu Fangcang Shelter Hospital, Wuhan, China	<i>Consecutive</i>	Analisis multivariabel menunjukkan bahwa dibandingkan dengan pasien tanpa hipertensi atau T2DM, risiko kematian secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan T2DM saja (OR 5,26 [95% CI: 2,39-11,58]) atau dengan T2DM dalam kombinasi dengan hipertensi (OR 3,02 [95% CI: 1,48-6,15]). Hipertensi saja tidak memberikan risiko tambahan (OR 0,73 [95% CI: 0,33-1,61])

	<i>Shelter Hospital</i>						
Kim et al. (2021) Korea	<i>High Fibrosis-4 Index Is Related with Worse Clinical Outcome in Patients with Coronavirus Disease 2019 and Diabetes Mellitus: A Multicenter Observational Study Sung-Woo</i>	Menganalisis apakah ada hubungan indeks diabetes mellitus (DM) dan fibrosis-4 (FIB-4) pada kematian coronavirus disease 2019 (COVID-19)	18 Februari 2020 sampai 31 Maret 2020.	<i>multicenter retrospective observational study</i>	1.019 pasien dari rumah sakit Daegu Catholic University Hospital, Keimyung University Dongsan Medical Center, Kyungpook National University Hospital, Kyungpook National University Chilgok Hospital, dan Yeung-nam University Hospital) in Daegu	<i>Consecutive</i>	Pasien dengan DM (n = 217) menunjukkan indeks FIB-4 dan mortalitas yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki DM. Meskipun DM (HR, 2,66; interval kepercayaan 95% [CI], 1,63 hingga 4,33) dan indeks FIB-4 yang tinggi (HR, 4,20; 95% CI, 2,21 hingga 7,99) secara terpisah diidentifikasi sebagai faktor risiko kematian COVID-19, pasien dengan DM dan indeks FIB-4 tinggi memiliki kematian yang jauh lebih tinggi (HR, 9,54; 95% CI, 4,11 hingga 22,15)
Long et al.(2022) Cina	<i>Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality in patients with COVID-19</i>	Untuk mengetahui bagaimana keberadaan DM mempengaruhi infeksi, perkembangan dan prognosis COVID-19, serta untuk mengeksplorasi terapi efektif yang dapat mengobati pasien DM dengan COVID-19	between 1st January and 31st March 2020 1 Januari sampai dengan 31 maret 2020	<i>a matched case-control study</i>	2.444 pasien dari empat RS di Wuhan, China yaitu Tianyou Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan First Hospital, Renmin Hospital of Wuhan University and Tongji Hospital, Tongji Medical College	<i>Consecutive</i>	Pasien dengan DM-COVID-19 mempunyai rata-rata yang tinggi untuk masuk ICU (12.43% vs. 6.58%, P = 0.014), gagal ginjal (9.20% vs. 4.05%, P = 0.027) dan kematian (25.00% vs. 18.15%, P < 0.001)
Liu et al.	<i>Association</i>	Untuk menyelidiki	8 Februar	<i>single-</i>	934 patients		Tingkat kematian pada

(2020) Wuhan, Cina	<i>Between Diabetes and COVID-19: A Retrospective Observational Study With a Large Sample of 1,880 Cases in Leishenshan Hospital, Wuhan</i>	tatalaksana klinis dan hasil pasien diabetes mellitus dengan coronavirus disease 2019 (COVID-19) di Wuhan	2020 sampai 15 2020.	<i>center retrospective observational study</i>			pasien dengan atau tanpa diabetes adalah 2,9% (n = 4) dan 1,1% (n = 9), masing-masing (p = 0,114). Persentase pasien dengan diabetes di antara kasus COVID-19 yang parah dan kritis lebih tinggi daripada di antara kasus ringan atau umum (89,2%, 10,8 vs 0%, p = 0,001). Hasil penelitian menunjukkan bahwa diabetes tidak berpengaruh pada Prognosis (mortalitas) pasien COVID-19 tetapi memiliki hubungan negatif dengan program klinis mereka.
Al-Salameh et al (2021) Perancis	<i>Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes</i>	Untuk membandingkan fitur dan hasil klinis pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan vs tanpa diabetes	Dari awal epidemi COVID-19 sampai 21 April 2020	<i>observational cohort</i>	433 pasien di Amiens University Hospital	<i>Consecutive</i>	Diabetes tidak terkait dengan kematian dalam analisis yang tidak disesuaikan atau dalam model Cox multivariabel (HR [95% CI]: 0,73 [0,40-1,34]; P = 0,32). Diabetes dikaitkan dengan penerimaan ICU (OR [95% CI]: 1,78 [1,12-2,83]; P = .015) dan tetap menjadi faktor penting dalam model multivariabel (OR [95% CI]: 2,06 [1,09- 3,92]; P = .027
Raghavan et al.(2021) India	<i>Profile and prognosis of patients hospitalized for</i>	We studied the profile and outcome of patients hospitalized for	Mei sampai dengan November 2020	<i>observational study</i>	845 pasien dari 4 rumah sakit di the city of Chennai, Tamil Nadu		Mortalitas secara signifikan lebih tinggi pada T2DM (10,2% vs 5,9%, p = 0,02). Namun, dalam analisis

	<i>COVID-19 virus infection with and without diabetes e An observational study from South India</i>	coronavirus disease-19 (COVID-19) infection with and without type 2 diabetes (T2DM) Kami mempelajari profil dan <i>outcome</i> pasien yang dirawat di rumah sakit karena infeksi coronavirus disease-19 (COVID-19) dengan dan tanpa diabetes tipe 2 (T2DM)				regresi logistik berganda, hanya usia ( $p < 0,0001$ ) dan gangguan ginjal ( $p = 0,002$ ) yang secara signifikan terkait dengan kematian.
Elamari <i>et al.</i> (2020) Maroko	<i>Characteristics and outcomes of diabetic patients infected by the SARS-CoV-2</i>	Untuk menilai apakah diabetes merupakan faktor risiko untuk tingkat keparahan dan <i>outcome</i> pasien dengan COVID-19 dan mencoba untuk mengklarifikasi hubungan ini.	20 Maret Sampai 1 Mei 1 2020	<i>retrospective observational study</i>	133 pasien di the Cheikh Khalifa Al Nahyan Hospital	Pasien diabetes menunjukkan lebih banyak komplikasi tromboemboli (12% versus 9%). Hasil lainnya, seperti sindrom pernapasan akut, surinfection bakteri, syok septik, gagal ginjal akut dan kematian, lebih banyak terjadi pada pasien diabetes, tetapi perbedaannya secara statistik tidak signifikan.

## PEMBAHASAN

Penelitian-penelitian yang telah dilakukan baik penelitian primer maupun *review* menunjukkan bahwa diabetes mellitus menjadi factor resiko kematian pada pasien Covid-19 dewasa (Alshukry et al., 2021; Cai et al., 2020; Corona et al., 2021; Diedisheim et al., 2021; Iqbal et al., 2021; Kaminska et al., 2021; M. K. Kim et al., 2020; S.-W. Kim et al., 2021; Lampasona et al., 2020; Y. Liu et al., 2021; Miller et al., 2020; Mulchandani et al., 2022; Nicholson et al., 2021; Sun et al., 2021; Yan et al., 2020; Long et al., 2022). Selain meningkatkan resiko kematian dimana mortalitas pasien COVID-19 sebesar 1,65 kali dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang tidak menderita diabetes melitus, DM juga meningkatkan resiko keparahan (Lestari & Ichsan, 2020). Penelitian yang terpublikasi pada awal tahun 2022 juga menunjukkan bahwa DM menyebabkan tingginya kematian, tingginya gagal ginjal, dan tingginya masuk ICU (Long et al., 2022).

Pada pasien DM terjadi peningkatan ACE-2 (*Angiotensin Converting Enzym-2*) dan juga terjadi hiperglikemi. *Human pathogenic coronaviruses (severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) dan SARS-CoV-2)* mengikat sel-sel target mereka melalui angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), yang dieksekresikan oleh sel epitel paru-paru, usus, ginjal, dan pembuluh darah (Wan et al., 2020). Dengan kondisi tersebut maka pasien DM akan lebih mudah terinfeksi SARS-Cov-2. Di sisi lain pasien hiperglikemia menunjukkan tingkat IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien normoglikemia (Marfella et al., 2020). Kadar glukosa plasma puasa yang lebih tinggi dikaitkan dengan kadar IL-6 plasma yang lebih tinggi

dan, meskipun telah mendapatkan terapi penuh untuk infeksi Covid-19. Dengan demikian, peningkatan glukosa darah itu sendiri dapat memicu respons inflamasi yang menyebabkan penyakit Covid-19 yang parah dan kematian (Marfella et al., 2020). IL-6 adalah molekul kunci dari CRS (*cytokine release syndrome*), CRS terjadi pada sejumlah besar pasien dengan COVID-19 yang parah, yang merupakan penyebab penting kematian. (Zhang et al., 2020). Hiperglikemia kronis dan peradangan juga dapat berkontribusi pada respons kekebalan yang abnormal dan tidak efektif, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap hiperinflamasi dan sindrom badai sitokin (Muniyappa & Gubbi, 2020).

DM pada pasien Covid-19 tidak hanya meningkatkan resiko kematian tetapi juga meningkatkan risiko kerusakan organ *termasuk* syok septik, sehingga diabetes meningkatkan masa inap di rumah sakit (Kaminska et al., 2021). Penderita Covid-19 dengan DM walaupun mampu *survive* tetapi akan memerlukan perawatan yang lebih kompleks dan lebih lama sehingga memerlukan biaya yang lebih tinggi.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa DM tidak menjadi faktor resiko kematian pada pasien Covid-19 dewasa (Al-Salameh et al., 2021; Elamari et al., 2020; Z. Liu et al., 2020; Raghavan et al., 2021). Penelitian-penelitian tersebut dilakukan pada rumah sakit-rumah sakit dimana pengelolaan DM-nya bagus sehingga DM terkontrol dengan baik. Walaupun tidak menjadi faktor resiko kematian, pada penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa pasien dengan DM menunjukkan gejala yang lebih berat dibandingkan dengan pasien yang tidak dengan DM. Hal ini juga sejalan dengan hasil penelitian kohort dengan sampel yang

besar dari pasien diabetes, dimana kadar glukosa yang tidak terkontrol dikaitkan dengan kematian yang substansial dan kejadian penyakit kardiovaskular (Navarro-pérez et al., 2018).

Kelebihan dari *scoping review* ini adalah banyaknya jumlah artikel yang diikutkan dalam *review*. Empat artikel yang berupa *systematic review* menggunakan 228 artikel dan 15 artikel penelitian primer melibatkan 17.997 pasien Covid-19 dewasa dari berbagai negara di Asia, Eropa, dan Amerika. Walaupun ada kemungkinan artikel yang sama diikutkan dalam 4 *sistematic review* tersebut, tetapi secara keseluruhan jumlah artikel dan sampel dalam *scoping review* ini sangat besar sehingga meningkatkan validitas hasilnya.

Kelemahan dari *Scoping review* ini adalah artikel-artikel yang digunakan belum meneliti tentang pengaruh vaksin Covid-19 terhadap pasien DM sehingga belum diketahui apakah ada pengaruh pemberian vaksin terhadap kematian pasien DM yang terkena Covid-19. Kelemahan lainnya adalah bahwa penelitian-penelitian yang dilakukan di berbagai negara dengan tingkat kepatuhan pengontrolan DM yang berbeda-beda serta kemampuan fasilitas kesehatan yang berbeda-beda pula sehingga memungkinkan pengaruh variabel lain selain DM yang mempengaruhi mortalitas yang belum diperhitungkan. Selain itu, telaah literatur ini juga belum membahas tentang perbedaan masing-masing varian Covid-19 yang menyebabkan gejala dan keparahan yang berbeda-beda seperti varian Alpha,

Delta, dan Omicron. Oleh karena itu penelitian lanjutan mengenai pengaruh DM terhadap mortalitas pasien Covid-19 dengan memperhitungkan status vaksinasi, varian Covid-19, dan homogenitas sampel dalam jumlah besar sangat diperlukan.

## **SIMPULAN**

*Scoping review* ini menunjukkan bahwa DM merupakan faktor resiko kematian pada pasien Covid-19 dewasa. Apabila DM dikelola dengan baik dan pasien mendapatkan perawatan yang memadai terkait infeksi SARS-Cov-2 maka resiko kematian dapat diturunkan.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada teman-teman mahasiswa peminatan Keperawatan Gawat Darurat Program Studi Magister Keperawatan FKMK UGM angkatan 2021 yang telah mendukung dan berbagi pengalaman dalam menentukan database yang peneliti gunakan.

## **FUNDING**

Peneliti tidak menerima bantuan dana dari pihak manapun dalam membuat literature review ini.

## **CONFLICT OF INTEREST**

Peneliti menyatakan tidak ada benturan kepentingan dalam menyusun *literature review* ini.



## REFERENSI

- Al-Salameh, A., Lanoix, J.-P., Bennis, Y., Andrejak, C., Brochot, E., Deschasse, G., Dupont, H., Goeb, V., Jaureguy, M., Lion, S., Maizel, J., Moyet, J., Vaysse, B., Desailoud, R., Ganry, O., Schmit, J.-L., & Lalau, J.-D. (2021). Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 37(3), e3388. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3388>
- Alshukry, A., Bu Abbas, M., Ali, Y., Alahmad, B., Al-Shammari, A. A., Alhamar, G., Abu-Farha, M., AbuBaker, J., Devarajan, S., Dashti, A. A., Al-Mulla, F., & Ali, H. (2021). Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with diabetes mellitus in Kuwait. *Heliyon*, 7(4), e06706. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06706>
- Cai, Y., Shi, S., Yang, F., Yi, B., Chen, X., Li, J., & Wen, Z. (2020). Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 169, 108437. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108437>
- Corona, G., Pizzocaro, A., Vena, W., Rastrelli, G., Semeraro, F., Isidori, A. M., Pivonello, R., Salonia, A., Sforza, A., & Maggi, M. (2021). Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 22(2), 275–296. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09630-8>
- Diedisheim, M., Dancoisne, E., Gautier, J.-F., Larger, E., Cosson, E., Fève, B., Chanson, P., Czernichow, S., Tatulashvili, S., Raffin-Sanson, M.-L., Sallah, K., Bourgeon, M., Ajzenberg, C., Hartemann, A., Daniel, C., Moreau, T., Roussel, R., & Potier, L. (2021). Diabetes Increases Severe COVID-19 Outcomes Primarily in Younger Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(9), e3364–e3368. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab393>
- Elamari, S., Motaib, I., Zbiri, S., Elaidou, K., Chadli, A., & Elkettani, C. (2020). Characteristics and outcomes of diabetic patients infected by the SARS-CoV-2. *Pan African Medical Journal*, 37, 32. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.32.25192>
- Iqbal, A., Greig, M., Arshad, M. F., Julian, T. H., Ee Tan, S., & Elliott, J. (2021). Higher admission activated partial thromboplastin time, neutrophil-lymphocyte ratio, serum sodium, and anticoagulant use predict in-hospital COVID-19 mortality in people with Diabetes: Findings from Two University Hospitals in the U.K. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 178, 108955. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108955>
- Kaminska, H., Szarpak, L., Kosior, D., Wieczorek, W., Szarpak, A., Al-Jeabory, M., Gawel, W., Gasecka, A., Jaguszewski, M. J., & Jarosz-Chobot, P. (2021). Impact of diabetes mellitus on in-hospital mortality in adult patients with COVID-19: a systematic

- review and meta-analysis. *Acta Diabetologica*, 58(8), 1101–1110. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01701-1>
- Kemendes. (2020). Infodatin tetap produktif, cegah, dan atasi Diabetes Melitus 2020. In *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI* (pp. 1–10).
- Kim, M. K., Jeon, J.-H., Kim, S.-W., Moon, J. S., Cho, N. H., Han, E., You, J. H., Lee, J. Y., Hyun, M., Park, J. S., Kwon, Y. S., Choi, Y.-K., Kwon, K. T., Lee, S. Y., Jeon, E. J., Kim, J.-W., Hong, H.-L., Kwon, H. H., Jung, C. Y., ... Lee, J.-H. (2020). The Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Moderate-to-Severe Coronavirus Disease 2019 Infection and Diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes & Metabolism Journal*, 44(4), 602. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0146>
- Kim, S.-W., Jeon, J.-H., Moon, J. S., & Kim, M. K. (2021). High Fibrosis-4 Index Is Related with Worse Clinical Outcome in Patients with Coronavirus Disease 2019 and Diabetes Mellitus: A Multicenter Observational Study. *Endocrinology and Metabolism*, 36(4), 800–809. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1040>
- Lampasona, V., Secchi, M., Scavini, M., Bazzigaluppi, E., Brigatti, C., Marzinotto, I., Davalli, A., Caretto, A., Laurenzi, A., Martinenghi, S., Molinari, C., Vitali, G., Di Filippo, L., Mercalli, A., Melzi, R., Tresoldi, C., Rovere-Querini, P., Landoni, G., Ciceri, F., ... Piemonti, L. (2020). Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. *Diabetologia*, 63(12), 2548–2558. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05284-4>
- Lestari, N., & Ichsan, B. (2020). 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. *Biomedika*, 13(1), 83–94. <https://doi.org/10.23917/biomedika.v13i1.13544>
- Liu, Y., Lu, R., Wang, J., Cheng, Q., Zhang, R., Zhang, S., Le, Y., Wang, H., Xiao, W., Gao, H., Zeng, L., & Hong, T. (2021). Diabetes, even newly defined by HbA1c testing, is associated with an increased risk of in-hospital death in adults with COVID-19. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00717-6>
- Liu, Z., Li, J., Huang, J., Guo, L., Gao, R., Luo, K., Zeng, G., Zhang, T., Yi, M., Huang, Y., Chen, J., Yang, Y., & Wu, X. (2020). Association Between Diabetes and COVID-19: A Retrospective Observational Study With a Large Sample of 1,880 Cases in Leishenshan Hospital, Wuhan. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 478. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00478>
- Long, H., Li, J., Li, R., Zhang, H., Ge, H., Zeng, H., Chen, X., Lu, Q., Jiang, W., Zeng, H., Che, T., Ye, X., Fang, L., Wang, Q., Wu, Q., Li, H., & Liu, W. (2022). Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality in patients with COVID-19. *Epidemiology and Infection*, 150(e106), 1–8. <https://doi.org/10.1017/S095026882200022X>

- Marfella, R., Paolisso, P., Sardu, C., Bergamaschi, L., D'Angelo, E. C., Barbieri, M., Rizzo, M. R., Messina, V., Maggi, P., Coppola, N., Pizzi, C., Biffi, M., Viale, P., Galié, N., & Paolisso, G. (2020). Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients. *Diabetes and Metabolism*, 46(5), 403–405. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.05.005>
- Miller, L. E., Bhattacharyya, R., & Miller, A. L. (2020). Diabetes mellitus increases the risk of hospital mortality in patients with Covid-19: Systematic review with meta-analysis. *Medicine*, 99(40), e22439. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022439>
- Mulchandani, R., Babu, G. R., Kaur, A., Singh, R., & Lyngdoh, T. (2022). Factors associated with differential COVID-19 mortality rates in the SEAR nations: a narrative review. *IJID Regions*, 3(February), 54–67. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2022.02.010>
- Muniyappa, R., & Gubbi, S. (2020). COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 318(5), E736–E741. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>
- Navarro-pérez, J., Orozco-beltran, D., Gilguillen, V., Pallares, V., Valls, F., Fernandez, A., Perez-navarro, A. M., Sanchis, C., & Dominguez-lucas, A. (2018). *Mortality and cardiovascular disease burden of uncontrolled diabetes in a registry-based cohort: the ESCARVAL-risk study*. 1–9.
- Nicholson, C. J., Wooster, L., Sigurslid, H. H., Li, R. H., Jiang, W., Tian, W., Lino Cardenas, C. L., & Malhotra, R. (2021). Estimating risk of mechanical ventilation and in-hospital mortality among adult COVID-19 patients admitted to Mass General Brigham: The VICE and DICE scores. *EClinicalMedicine*, 33, 100765. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100765>
- Noor, F. M., & Islam, M. M. (2020). Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Journal of Community Health*, 45(6), 1270–1282. <https://doi.org/10.1007/s10900-020-00920-x>
- Raghavan, A., Nanditha, A., Satheesh, K., Susairaj, P., Vinitha, R., Chandrasekaran, S., Palaniappan, T., Thillai Vallal, S., Subair Khan, A., Snehalatha, C., & Ramachandran, A. (2021). Profile and prognosis of patients hospitalized for COVID-19 virus infection with and without diabetes - An observational study from South India. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 15(4), 102143. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.016>
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843.

- <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Sun, Y., Guan, X., Jia, L., Xing, N., Cheng, L., Liu, B., Zhang, S., & He, K. (2021). Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital. *The Journal of Clinical Hypertension*, 23(2), 218–231. <https://doi.org/10.1111/jch.14146>
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*, 94(7), 1–9.
- Yan, Y., Yang, Y., Wang, F., Ren, H., Zhang, S., Shi, X., Yu, X., & Dong, K. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1). <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343>
- Zhang, C., Wu, Z., Li, J. W., Zhao, H., & Wang, G. Q. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>