

Relationship between Hyperglycemia and Outcome of COVID-19 Patients Hubungan Hiperglikemia dengan Luaran Pasien COVID-19

Anna Andriana,¹ Karel Pandelaki,² Linda W. A. Rotty²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi- RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, Indonesia

Email: annaandriana38@gmail.com

Received: January 12, 2022; Accepted: April 26, 2022; Published on line: May 1, 2022

Abstract: Diabetes is one of the most common diseases found in COVID-19 patients. People with diabetes have a higher risk of developing a more severe form when infected with the SARS-CoV2 virus. This study aimed to determine the relationship of hyperglycemia and the outcome of COVID-19 patients. This was a literature review study using three databases, namely Pubmed, ClinicalKey, and Google Scholar. The outcomes studied were the degree of COVID-19 disease and the mortality rate of COVID-19 patients. The results obtained 10 articles that met the inclusion and exclusion criteria. COVID-19 patients suffering from hyperglycemia, both those with and without a history of diabetes, experienced more severe degree of illness and higher mortality rate compared to patients without hyperglycemia. In conclusion, there is a relationship between hyperglycemia and the severity of illness and mortality in COVID-19 patients.

Keywords: hyperglycemia; COVID-19

Abstrak: Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit yang paling sering ditemukan pada pasien COVID-19. Penyandang DM berisiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi bentuk yang lebih parah ketika terinfeksi virus SARS-CoV2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan hiperglikemia dengan luaran pasien COVID-19. Jenis penelitian berbentuk *literature review* dengan pencarian data menggunakan tiga *database* yaitu *Pubmed*, *ClinicalKey*, dan *Google Scholar*. Luaran yang diteliti yaitu derajat penyakit dan angka kematian pasien COVID-19 dengan DM. Hasil penelitian mendapatkan 10 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien COVID-19 dengan hiperglikemia baik yang penyandang DM maupun tanpa riwayat DM mengalami keparahan penyakit yang lebih berat dengan angka kematian yang lebih tinggi dibanding pasien tanpa hiperglikemia. Simpulan penelitian ini ialah terdapat hubungan antara hiperglikemia dengan keparahan penyakit dan angka kematian pasien COVID-19.

Kata kunci: hiperglikemia; COVID-19

PENDAHULUAN

Coronavirus merupakan famili yang sangat beragam dari golongan virus dengan RNA rantai tunggal positif. Virus tersebut dapat menginfeksi manusia, mamalia, spesies burung, ternak dan hewan pendamping.¹ SARS-CoV2 pertama kali dilaporkan di Wuhan, Cina pada Desember 2019 dan telah menyebar ke seluruh dunia yang menyebabkan terjadinya pandemi.²

Per tanggal 28 Agustus 2021, sebanyak 213.813.516 kasus COVID-19 yang terkonfirmasi secara global telah dilaporkan oleh *World Health Organization* (WHO) dan sebanyak 4.043.736 kasus COVID-19 yang terkonfirmasi di Indonesia telah dilaporkan oleh Kemenkes RI, termasuk 130.182 angka kematian. Infeksi COVID-19 ditandai dengan berbagai manifestasi klinis menurut tingkat keparahan penyakitnya dari asimtomatis,

gejala ringan seperti, demam, batuk, kelelahan, sesak napas, nyeri otot, sakit kepala, sakit tenggorokan, gangguan penciuman dan pengecap; gejala sedang seperti, dispneu pneumonia ringan, saturasi oksigen dalam darah <93%, dan frekuensi pernapasan >30x/menit; gejala berat seperti *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), gagal napas, syok, gagal multiorgan bahkan hingga kematian.^{3,4}

SARS-CoV2 terutama menyerang saluran napas dan paru, yang menyebabkan timbulnya berbagai manifestasi klinis, termasuk gejala seperti flu dan pneumonia yang dapat dengan cepat berkembang menjadi ARDS yang memerlukan perawatan intensif (*Intensive Care Unit/ICU*). Namun, organ lain juga dapat terpengaruh, terutama jantung, hati, dan ginjal.⁴ Akibat COVID-19 yang berat dapat meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan kondisi kronis seperti: hipertensi, kanker, *cardiovascular disease* (CVD), penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), dan diabetes melitus (DM).^{5,6}

Diabetes melitus (DM) ialah istilah umum untuk sekelompok gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak akibat gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya yang merupakan masalah kesehatan masyarakat utama di dunia. Diabetes melitus ditandai dengan kadar glukosa darah yang tinggi melebihi batas normal (hiperglikemia).⁷ Saat ini kehadiran hiperglikemia sering dikaitkan COVID-19 dengan tingkat keparahan berat, yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV2), namun terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa tingkat keparahan berat pada pasien COVID-19 tidak hanya disebabkan oleh hiperglikemia dengan riwayat diabetes yang sudah ada sebelumnya akan tetapi terdapat hiperglikemia onset baru tanpa ada riwayat DM sebelumnya yang mengisyaratkan bahwa terdapat hubungan dua arah antara hiperglikemia dan COVID-19.⁸

Selama pandemi COVID-19, kontrol glikemia pada pasien dengan diabetes atau tanpa DM penting bagi pasien baik tidak rawat inap maupun rawat inap dengan hiperglikemia untuk menjaga kadar glukosa

tetap stabil dan mencegah tingkat keparahan serta angka kematian COVID-19.² Hal ini yang mendorong penulis untuk mengetahui lebih lanjut mengenai hubungan hiperglikemia dengan luaran pasien COVID-19.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini berbentuk suatu *literature review* dengan merangkum bukti secara kualitatif, dengan menganalisis, meringkas, dan membandingkan hasil penelitian yang satu terhadap penelitian lainnya

Pencarian artikel dilakukan pada tiga database yaitu *PubMed*, *ClinicalKey*, dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan antara lain *Hyperglycemia AND COVID-19*.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil penelusuran pada tiga database tersebut ditemukan 12.334 artikel dengan database *PubMed* sebanyak 394 artikel, *ClinicalKey* sebanyak 340 artikel, dan *Google Scholar* sebanyak 11.600 artikel. Berdasarkan kata kunci yang tercantum, ditemukan sebanyak 205 artikel kemudian dilakukan skrining, 150 artikel dieksklusi karena tidak tersedia artikel *full text*. Penilaian kelayakan terhadap 55 artikel *full text* dilakukan, artikel yang duplikasi dan tidak sesuai kriteria inklusi dilakukan eksklusi sebanyak 45, sehingga didapatkan 10 artikel *full text* yang dilakukan *review*.

Tabel 1 memperlihatkan hasil analisis 10 artikel yang dilakukan *review* berdasarkan PICOS *framework*

BAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa hiperglikemia memiliki hubungan bermakna dengan derajat penyakit COVID-19 dan peningkatan angka kematian baik pada pasien dengan riwayat DM maupun pada pasien yang tidak memiliki riwayat DM sebelumnya.

Penelitian Mamtami et al⁹ melibatkan 403 pasien dan menyatakan bahwa pasien hiperglikemia dengan riwayat DM menunjukkan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non-hiperglikemia (20,5% vs 1,8%). Pasien hiperglikemia tanpa riwayat DM memiliki kemungkinan lebih

tinggi untuk masuk ICU dan ventilasi mekanis. Penelitian Wu et al¹⁰ mendapatkan bahwa pasien dengan hiperglikemia mengalami kondisi kritis sebesar 66,3% dibanding pasien normoglikemia sebanyak 33,7%.

Akibat penurunan fungsi sistem kekebalan tubuh pada pasien hiperglikemia baik dengan riwayat DM maupun non-DM secara independen terkait dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dan meningkatkan angka kematian dibandingkan dengan pasien non-hiperglikemia yang terinfeksi COVID-19.¹⁸ Pada individu tanpa gangguan toleransi glukosa bila terjadi infeksi virus dapat meningkatkan produksi IFN γ , dan hal tersebut menyebabkan resistensi insulin pada otot sehingga gula darah meningkat, akhirnya terjadi mekanisme kompensasi yang mendorong hiperinsulinemia untuk mempertahankan euglikemia dan untuk meningkatkan CD8⁺ dan aktivasi sel NK serta respon limfosit T (sel T) yang lain. Hal ini menyebabkan hiperinsulinemia dapat meningkatkan kekebalan antivirus melalui stimulasi langsung respon sel T.¹⁷

Berbeda halnya dengan pasien dengan gangguan toleransi glukosa atau DM dimana mekanisme kompensasi tersebut tidak berjalan dengan baik. Terjadi keterlambatan respon IFN γ , CD8⁺, dan respon limfosit T yang lain serta kemampuan untuk mengenali dan membunuh patogen seperti kemotaksis dan fagositosis terganggu pada pasien dengan DM. Akibat penurunan aktivasi sel T tersebut maka bila terjadi inflamasi tidak ada yang dapat menginduksi kerusakan sel.² Penelitian oleh Zhang et al¹¹ yang melibatkan pasien hiperglikemia dan non-hiperglikemia mendapatkan tingkat leukositosis, neutrofilia, limfositopenia dan eosinopenia lebih tinggi pada pasien dengan hiperglikemia dibandingkan pasien non-hiperglikemia. Zhang et al¹² juga melaporkan bahwa pasien hiperglikemia dengan DM memiliki jumlah neutrofil dan leukosit yang lebih tinggi, serta tingkat penanda inflamasi yang lebih tinggi dibanding pasien tanpa hiperglikemia.

SARS CoV2 berikatan dengan *Toll Like Receptors* (TLR) pada membran sel inang dan meningkatkan ekspresi gen *Receptor Primer Diferensiasi Myeloid 88* (MyD88) untuk

mengaktivasi sitokin pro-inflamasi (IL-1, TNF, dan IL-6) yang selanjutnya akan menstimulasi aktivasi fagositosis. Pada pasien dengan DM yang terinfeksi SARS CoV2 terjadi gangguan respon imun yang pada akhirnya menyebabkan terjadi respon inflamasi berlebihan yang dapat berlanjut dengan pelepasan sitokin pro-inflamasi, seperti IL-6 dan *C Reactive Protein* (CRP), yang mendukung terjadinya badai sitokin. Produksi sitokin pro-inflamasi juga dapat menstimulasi kaskade koagulasi darah yang menyebabkan pembentukan trombin dan peningkatan fibrinogen serta kadar D-dimer, terjadi peningkatan viskositas darah dan kerusakan endotel vaskular yang pada akhirnya terjadi tromboemboli dan menyebabkan penyakit kardiovaskular serta meningkatkan keparahan dan mortalitas pasien COVID-19.¹⁸ Peningkatan kadar IL-6 dan kadar D-dimer sejalan dengan penelitian oleh Sardu et al¹⁶ yang mendapatkan kadar IL-6 dan kadar D-dimer lebih tinggi pada pasien dengan hiperglikemia dibandingkan pasien dengan normoglikemia. Copelli et al¹⁴ juga melaporkan bahwa kadar D-dimer lebih tinggi pada pasien dengan hiperglikemia dibanding pasien tanpa hiperglikemia.

Pada pasien dengan infeksi COVID-19 yang telah dilaporkan, hiperglikemia ditemukan pada pasien dengan infeksi yang lebih berat akibat beberapa faktor seperti: kerusakan sel beta secara langsung, badai sitokin, dan penggunaan kortikosteroid. Kerusakan sel beta yang dimediasi virus secara langsung, reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), yang bertindak sebagai jalur pintu masuk SARS-CoV2, telah diidentifikasi tidak hanya terdapat pada sel epitel pernapasan, tetapi juga pada saluran cerna, ginjal, dan pankreas. SARS-CoV2 telah terbukti dapat menginfeksi dan bereplikasi dalam sel-sel pankreas eksokrin dan endokrin manusia. Masuknya SARS-CoV2 ke dalam sel beta pankreas yang menginduksi disfungsi seluler dapat menyebabkan penurunan sekresi insulin yang memicu terjadinya hiperglikemia.¹⁹

Pemicu autoimunitas sel beta oleh virus selain efek sitopatik langsung, virus dapat menyebabkan diabetes dengan memicu serangan autoimun terhadap antigen sel beta pankreas. Teori ini menyatakan bahwa kerus-

akan yang dimediasi oleh virus pada sel beta melepaskan antigen yang diasingkan yang mengarah pada aktivasi limfosit T auto-reaktif, yang berpuncak pada respon autoimun sehingga menghancurkan sisa massa sel beta, yang mengarah ke DM tipe 1 yang bergantung pada insulin.¹⁹

Hiperglikemia pada individu secara independen terkait dengan derajat keparahan dan peningkatan kematian. Sejalan penelitian oleh Carrasco et al¹³ pada pasien dengan *blood glucose* (BG) 140-180 mg/dL, sebanyak 14,3% membutuhkan ventilasi mekanis dan 10,6% membutuhkan perawatan di ICU. Pada pasien dengan BG >180 mg/dL sebanyak 16,1% membutuhkan ventilasi mekanis, dan 11,4% membutuhkan perawatan di ICU. Penelitian oleh Zhu et al¹⁵ mendapatkan bahwa pasien dengan hiperglikemia dan *fasting blood glucose* (FBG) 7,05 mmol/L mengalami kondisi kritis sebanyak 67,2% dibandingkan pasien dengan FBG <7,05 mmol/L yang mengalami kondisi kritis sebanyak 32,8%.

Penelitian Bode et al¹⁷ terhadap 1.122 pasien kasus terkonfirmasi COVID-19 melaporkan angka kematian sebesar 28,8% pada 184 pasien hiperglikemia/DM, dibandingkan dengan 6,2% pada pasien tanpa hiperglikemia. Pasien dengan hiperglikemia umumnya memiliki gangguan respon imun yang dapat menyebabkan perubahan metabolik sistemik, ditandai dengan tingkat leptin yang lebih tinggi (adipokin proinflamasi) dan adiponektin yang lebih rendah (adipokin anti-inflamasi). Adanya komplikasi khas DM seperti CVD, gagal jantung, dan penyakit ginjal kronis, serta peningkatan ekspresi ACE2 di sel paru, ginjal, miokardium, dan pankreas dapat memediasi peningkatan pengikatan SARS-CoV2 yang selanjutnya meningkatkan keparahan dan angka kematian akibat COVID-19. Hal ini menunjukkan bahwa pemantauan kadar glukosa darah yang cermat sangat penting bagi pasien COVID-19.²⁰

SIMPULAN

Terdapat hubungan antara hiperglikemia dengan beratnya penyakit dan angka kematian pasien COVID-19.

Konflik Penelitian

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini

DAFTAR PUSTAKA

1. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155-70.
2. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11-30.
3. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Planning and provision of ECMO service for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infection disease 2020;(Jan):19-21. Available from: doi: 10.1016/S2213-2600(20)30121-1.
4. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54.
5. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *J Med Study Res.* 2020;3(1):01-2.
6. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020;126(12):1671-81.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Abridged for primary care providers. *Clin Diabetes.* 2020;38(1):10-38.
8. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167:108382. Available from: 10.1016/j.diabres.2020.108382
9. Mamtani M, Athavale AM, Abraham M, Vernik J, Amarah AR, Ruiz JP, et al. Association of hyperglycemia with hospital mortality in nondiabetic covid-19 patients a cohort study. *Diabetes Metab.* 2021;47(3):101254. Available from: 10.1016/j.diabet.2021.101254

10. Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2020;8(1): e001476. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001476>
11. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao J, Zhao X, Yu N, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: a single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(8):1443-54. Available from: doi: 10.1111/dom.14086
12. Heng Li, Shang-Ming Liu, Xiao-Hua Yu, Shi-Lin Tang, Chao-Ke Tang. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105951.
13. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos J, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med* [Internet]. 2020;53(1):103-16. Available from: <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1836566>
14. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diab Care*. 2020;43(10):2345–8.
15. Zhu B, Jin S, Wu L, Hu C, Wang Z, Bu L. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(Jan).
16. Sardu C, Onofrio ND, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by Covid-19: can we do more on glycemic control? *Diab Care*. 2020;43(7):1408-15. Available from: doi: 10.2337/dc20-0723.
17. Bode B, Garrett V, Messler J, Mcfarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-21. Available from: doi: 10.1177/1932296820924469
18. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: a bidirectional relationship. *Clin e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2021;33(3):151-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>
19. Unnikrishnan R, Misra A. Diabetes and COVID19: a bidirectional relationship. *Nutr Diabetes*. 2021;11(1):1–5.
20. Abu-Farha M, Al-Mulla F, Thanaraj TA, Kavalakatt S, Ali H, Abdul Ghani M, et al. Impact of diabetes in patients diagnosed with COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:576818. Doi:10.3389/fimmu.2020.576818. eCollection 2020.

Tabel 1. Hasil analisis 10 artikel yang dilakukan *review* berdasarkan PICOS *framework*

Biografi Jurnal	Populasi	Intervensi	Komparator	Luaran	Study Design
Mamtani et al, 2020 ⁹ <i>Association of hyperglycemia with hospital mortality in nondiabetic COVID 19 patients</i>	403	Pada pasien dengan hiperglikemia didapatkan 20,5% pasien meninggal, 32,4% membutuhkan perawatan di ICU, dan 18,6% pasien membutuhkan ventilasi mekanis.	Pada pasien non hiperglikemia terdapat sekitar 1,8% pasien meninggal, 7,2% membutuhkan perawatan di ICU, dan 0,6% pasien membutuhkan ventilasi mekanis	Penelitian ini menunjukkan bahwa hiperglikemia menjadi prediktor perkembangan penyakit yang lebih berat dan dapat meningkatkan mortalitas.	<i>Observational cohort study</i>
Wu et al, 2020 ¹⁰ <i>Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19</i>	2.041	Pada pasien dengan hiperglikemia sebesar 66,3% mengalami kondisi kritis.	Didapatkan hasil 33,7% pasien dengan glukosa normal mengalami kondisi kritis.	Penelitian ini menunjukkan bahwa hiperglikemia merupakan faktor risiko independen perkembangan kasus kritis. Dalam hal ini pasien dengan kondisi kritis memenuhi salah satu dari kondisi berikut selama tinggal di rumah sakit: (1) gagal napas yang membutuhkan ventilasi mekanis; (2) kegagalan organ lain yang memerlukan pemantauan dan perawatan di ICU; dan (3) syok.	<i>Retrospektive</i>
Zhang et al, 2020 ¹¹ <i>The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycemia with coronavirus disease 2019</i>	166	Pada pasien dengan hiperglikemia & hiperglikemia sekunder, tingkat leukosit, neutrofil, kreatinin dan LDH serum meningkat, tingkat limfosit dan eosinofil lebih rendah, dan tingkat penanda inflamasi lebih tinggi seperti sCRP, feritin, D-dimer dan FDP. Sebanyak 21,3% pasien diabetes dan FPG 7,0 mmol/L meninggal, dan 14,3% pasien non-diabetes dan FPG 7,0 mmol/L meninggal. Kebutuhan ventilasi mekanis pada pasien dengan diabetes dan FPG 7,0 mmol/L 27,9%, sedangkan pada pasien non-diabetes dengan FPG 7,0 mmol/L 38,1%.	Sebanyak 9,5% pasien non-diabetes dan FPG <7,0 mmol/L meninggal, dan kebutuhan ventilasi mekanis 9,5%.	Penelitian ini menunjukkan bahwa dibandingkan dengan pasien nonhiperglikemia, pasien dengan hiperglikemia baik dengan riwayat diabetes maupun tanpa riwayat diabetes memiliki tingkat lebih tinggi dari leukositosis, neutrofilia, limfositosis, dan eosinopenia. Proporsi pasien kritis dan angka mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan hiperglikemia.	<i>Retrospektive</i>
Zhang et al, 2020 ¹² <i>Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19</i>	258	Hasil laboratorium pasien hiperglikemia dengan diabetes ialah tingkat leukosit, neutrofil, FG, CREA, dan CK-MB yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa hiperglikemia tanpa diabetes. Ang-	Pada pasien non-hiperglikemia 19,5% mengalami gangguan pernapasan akut, dan 5,1% cedera jantung akut.	Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien hiperglikemia dengan diabetes memiliki jumlah leukosit dan neutrofil, dan tingkat penanda inflamasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non-hiperglikemia. Pasien	<i>Retrospektive</i>

		ka kematian pada pasien dengan hiperglikemia sebesar 11,1%. Komplikasi pada pasien dengan hiperglikemia sebesar 38,1% untuk gangguan pernapasan akut, dan 14,5% cedera jantung akut.	Tingkat kematian pasien non-hiperglikemia 4,1%	dengan hiperglikemia lebih berisiko mengembangkan penyakit yang lebih berat/kritis.	
Carrasco et al, 2020 ¹³ <i>Admission hyperglycemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status.</i>	11.312	Pasien dengan BG 140-180 mg/dL sebanyak 14,3% membutuhkan ventilasi mekanis dan 10,6% membutuhkan perawatan di ICU. Pasien dengan BG >180 mg/dL sebanyak 16,1% membutuhkan ventilasi mekanis, dan 11,4% membutuhkan perawatan di ICU.	Pasien dengan BG <140 mg/dL membutuhkan ventilasi mekanis sebanyak 9%, dan sebanyak 7,5% membutuhkan perawatan di ICU.	Menurut tingkat BG, semua penyebab kematian lebih tinggi pada pasien dengan kadar BG masuk >180 mg/dL 41,1% dibandingkan dengan BG <140 mg/dL 15,7%. Hiperglikemia juga dikaitkan dengan kebutuhan ventilasi mekanik dan kebutuhan perawatan di ICU.	<i>Retrospektive</i>
Copelli et al, 2020 ¹⁴ <i>Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19</i>	271	Hasil laboratorium pasien dengan hiperglikemia mendapatkan jumlah neutrofil yang lebih tinggi dan limfosit yang lebih rendah, kadar D-dimer yang lebih tinggi. Angka kematian yang lebih tinggi yaitu 26 kematian (39,4%). Kebutuhan ventilasi mekanis pada pasien dengan hiperglikemia sebanyak 33,3%, masuk ICU 45,5%, dan berkembang menjadi ARDS sebanyak 59,1%.	Angka kematian pasien non-hiperglikemia yaitu 25 kematian 16,8%, kebutuhan ventilasi mekanis 11,4%, masuk ICU 24,2% dan berkembang menjadi ARDS sebanyak 32,9%.	Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien hiperglikemia memiliki jumlah leukosit dan neutrofil, dan tingkat penanda inflamasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non-hiperglikemia. Secara keseluruhan, pasien dengan hiperglikemia memiliki profil inflamasi yang lebih buruk. Angka mortalitas, kebutuhan ventilasi mekanis, kebutuhan perawatan di ICU, dan berkembang menjadi ARDS pada pasien dengan hiperglikemia lebih tinggi.	<i>Retrospektive</i>
Zhu et al, 2020 ¹⁵ <i>J-Shaped association between fasting blood glucose levels and COVID-19 severity in patients without diabetes</i>	293	Pada pasien dengan hiperglikemia didapatkan bahwa pasien dengan FBG 7,05 mmol/L mengalami kondisi kritis sebanyak 67,2%.	Pasien dengan FBG <7,05 mmol/L mengalami kondisi kritis sebanyak 32,8%.	Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar FBG dengan risiko kondisi yang lebih berat/kritis pada pasien COVID-19 dengan hiperglikemia.	<i>Retrospektive</i>
Sardu et al, 2020 ¹⁶ <i>Outcomes in patients with hyperglycemia affected by Covid-19: can we do more on glycemic control?</i>	187	Hasil laboratorium IL-6 dan kadar D-dimer lebih tinggi pada pasien dengan hiperglikemia. Waktu rerata onset sakit (sebelum masuk) hingga keluar 18 hari (IQR14-20).	Waktu rerata onset sakit (sebelum masuk) hingga keluar 16 hari (IQR 14-19) pada pasien dengan normoglikemia.	Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien dengan hiperglikemia menjadi prediktor prognostik yang kuat dari hasil pada pasien rawat inap dengan COVID-19.	<i>Retrospektive</i>
Bode et al, 2020 ¹⁷ <i>Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the US</i>	1.122	Angka kematian 28,8% pada 184 pasien diabetes dan/atau hiperglikemia.	Angka kematian 6,2% pada pasien tanpa diabetes dan/atau hiperglikemia.	Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan hiperglikemia yang tidak terkontrol memiliki angka kematian yang lebih tinggi.	<i>Observational retrospective</i>