



Review Article

## Perkembangan Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 pada Pasien yang Terinfeksi COVID-19

Asyifa Yan Balqis<sup>1</sup>, Humaira Ramdhani<sup>1</sup>, Eria Khoirunisa Amelia<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi Universitas Singaperbangsa Karawang

### ABSTRAK

#### INFO ARTIKEL

Dikirim : 12 Ags 2021

Revisi: 18 Ags 2021

Diterima: 18 Ags 2021

**\*Corresponding Author:**

Eria Khoirunisa Amelia,  
Program Studi Farmasi  
Universitas  
Singaperbangsa  
Karawang, Indonesia,  
Telp/Mail:  
eriakamelia@gmail.com

Data prevalensi keparahan penyakit COVID-19 yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2, pada penderita diabetes mellitus sebagai faktor komorbid COVID-19 sangat banyak. Hiperglikemia dapat memodulasi respons imun dan inflamasi sehingga membuat pasien rentan terhadap COVID-19 yang parah bahkan kematian. Literature review ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai terapi pasien COVID-19 dengan diabetes. Metode yang digunakan adalah systematic review yang bersumber dari buku, jurnal nasional dan jurnal internasional. Studi pustaka ditelusuri melalui database Google Scholar dengan kata kunci COVID-19, diabetes mellitus, terapi COVID-19 dengan diabetes, terapi diabetes. Hasil literature review menunjukkan bahwa pasien diabetes dengan COVID-19 harus tetap mengikuti regimen pengobatan yang sudah ditetapkan dan menjalani pola hidup yang sehat serta mengendalikan kondisi psikis agar terapi dapat tercapai dengan sempurna. Terapi anti diabetes diberikan pada pasien disesuaikan dengan keadaan klinis dari pasien tersebut. Pemberian metformin, sulfonilurea, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2 tidak direkomendasikan sebagai profilaksis untuk pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan infeksi COVID-19 yang serius. Sedangkan pioglitazone tidak cocok untuk pasien dengan diabetes dan COVID-19 karena memperburuk gagal jantung. GLP-1RA dan insulin dapat menurunkan kadar glukosa darah dan dapat mengurangi peradangan COVID-19. Untuk pasien diabetes mellitus tipe 2 yang terkena COVID-19 dengan kondisi klinis parah, insulin masih merupakan regimen intensif yang dapat digunakan.

**Kata kunci:** Diabetes mellitus tipe 2, COVID-19, komorbid, tatalaksana

### PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang mengganggu sistem

metabolik dan berlangsung dalam keadaan kronik ditandai dengan keadaan hiperglikemia (kadar gula di dalam darah meningkat) karena insulin tidak dapat memetabolisme glukosa (gula) dengan sempurna. Diabetes mellitus diklasifikasikan atas Diabetes mellitus tipe 1, Diabetes mellitus tipe 2, dan Diabetes mellitus pada kehamilan. Pada Diabetes mellitus tipe 2, pankreas dapat memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup untuk memetabolisme glukosa (gula), namun tubuh tidak mampu untuk memanfaatkan secara efektif (Misnadiarly, 2006).

Di Tahun 2000 sampai 2016, terjadi peningkatan sebanyak 5% dalam kematian dini yang diakibatkan oleh penyakit diabetes mellitus. Negara dengan penghasilan tinggi, memiliki penurunan angka kematian dini akibat diabetes mellitus di tahun 2000 hingga 2010 tetapi kemudian meningkat lagi pada 2010-2016. Sedangkan, Negara yang berpenghasilan menengah ke bawah, angka kematian dini akibat diabetes mellitus selalu meningkat di kedua periode tersebut (WHO, 2021).

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019 di wilayah Pasifik Barat terdapat 163 juta orang dewasa dengan usia 20-79 tahun menderita penyakit diabetes, bahkan angka ini diperkirakan dapat meningkat menjadi 212 juta orang ditahun 2045. Negara Indonesia masuk kedalam "*Top Five Countries For Number Of People With Diabetes (20-79 years)*" dan menduduki peringkat ke-2 setelah China dengan total kasus sebanyak 10,7 juta orang (Karuranga et al., 2019).

Pada tahun 2020 prevalensi penyakit diabetes mellitus pada orang dewasa di Indonesia yaitu 6,2% dengan total kasus sebanyak 10,6 juta orang yang dapat berisiko menimbulkan komplikasi seperti stroke, serangan jantung, kebutaan, gagal ginjal, kelumpuhan, bahkan dapat menyebabkan kematian (Federation, 2020).

Maret tahun 2020, Indonesia diguncang dengan adanya wabah COVID-19 dengan penularan yang cepat antar manusia melalui droplet (percikan cairan yang berasal dari batuk ataupun bersin). COVID-19 atau *coronavirus disease 19* didefinisikan sebagai penyakit yang disebabkan oleh varian virus corona baru yaitu Sars-CoV-2 ditandai dengan adanya gejala gangguan pernafasan akut seperti demam dengan suhu lebih dari 38°C, batuk, lemas, nyeri otot, diare, dan sesak nafas (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Orang yang memiliki penyakit penyerta atau komorbid, sangat rentan terinfeksi virus COVID-19 dan berpotensi besar mengalami penurunan keadaan klinis sehingga meningkatkan risiko kematian. Berdasarkan data Satuan Tugas Penanganan COVID-19 per tanggal 25 Juni 2021, pasien komorbid diabetes mellitus menduduki urutan kedua setelah hipertensi sebanyak 36,7 % dari total 2 juta pasien positif COVID-19 dengan risiko kematian 8,3 kali lebih besar dibandingkan dengan pasien

COVID-19 tanpa komorbid. Diabetes mellitus menjadi penyakit penyerta COVID-19 dengan persentase kematian yang tinggi dibandingkan penyakit penyerta lainnya yaitu 9,6 persen (Sahara, 2021).

Diabetes mellitus merupakan faktor risiko utama untuk pengembangan pneumonia berat dan perjalanan sepsis karena virus infeksi dan terjadi pada sekitar 20% pasien (Hespanhol & Bárbara, 2020; Zou et al., 2020). Diabetes diidentifikasi sebagai kontributor utama keparahan penyakit dan kematian pada Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) (Memish et al., 2020). Bukti dari epidemiologi pengamatan di daerah yang sangat terpengaruh oleh SARS-CoV-2 dan laporan dari Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) serta pusat kesehatan nasional lainnya menunjukkan bahwa risiko yang fatal dari COVID-19 hingga 50% lebih tinggi pada pasien dengan diabetes mellitus daripada mereka yang tidak menderita diabetes mellitus (Remuzzi & Remuzzi, 2020). Terdapat beberapa hipotesis untuk menjelaskan peningkatan insiden dan tingkat keparahan infeksi COVID-19 pada penderita diabetes mellitus. Secara umum, orang dengan penderita diabetes mellitus berada pada peningkatan risiko infeksi karena cacat bawaan kekebalan yang mempengaruhi fagositosis, kemotaksis neutrofil, dan imunitas yang diperantarai sel; namun, frekuensi diabetes mellitus yang tinggi pada kasus COVID-19 yang serius dapat berpotensi mencerminkan prevalensi diabetes mellitus tipe 2 yang lebih tinggi pada orang yang lebih tua (Bornstein et al., 2020).

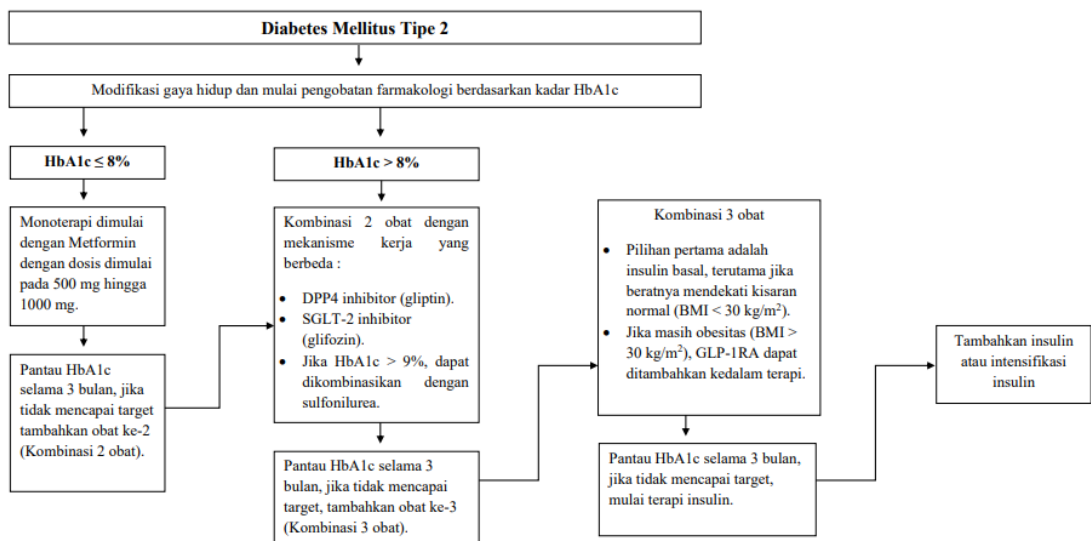
Dari total kasus penyakit diabetes ditemukan sebanyak 90% merupakan diabetes mellitus tipe 2. Diabetes mellitus tipe 2 umumnya terjadi pada orang dewasa, namun, ditemukan juga pada anak-anak dan remaja. Hal ini berkaitan erat dengan pola diet tidak seimbang, kebiasaan merokok, dan kurang aktivitas fisik yang mengakibatkan berat badan berlebih atau obesitas (Kemenkes RI, 2018). Diabetes mellitus tidak dapat disembuhkan namun kadar gula di dalam darah dapat dikendalikan atau diturunkan. Kriteria nilai kadar yang baik di antaranya adalah gula darah puasa 80-100mg/dL, 2 jam setelah makan 80-144 mg/dL, dan HbA1C <6,5%. Untuk mencapai kadar yang normal maka dibutuhkan upaya yang efektif untuk pencegahan dan pengendalian diabetes mellitus dengan adanya perubahan perilaku pada tingkat individu, keluarga, dan masyarakat. Terdapat 3 upaya utama yang perlu dilakukan yaitu:

- (1) Merubah perilaku dengan membiasakan konsumsi makanan sehat dan berimbang, melakukan aktivitas fisik, menghindari diri dari rokok dan alkohol;
- (2) Melakukan pemeriksaan kesehatan secara berkala; dan
- (3) Evaluasi tatalaksana penanganan penderita diabetes dengan memperkuat pelayanan kesehatan primer, akan menjadi prioritas

dalam beberapa tahun ke depan.(Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

Karya tulis ilmiah ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai perkembangan terapi pasien diabetes mellitus tipe 2 yang terinfeksi COVID-19. Penelitian ini juga berdasarkan tinjauan pustaka dimana hasil dan pembahasannya diperoleh dari sumber ilmiah yang akurat dan valid.

## STUDI PUSTAKA



**Gambar 1.** Guideline Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 (Aschner et al., 2016)

Menurut (Burhan et al., 2020), yang perlu diperhatikan dari obat-obatan anti diabetes yaitu:

1. Metformin, tidak direkomendasikan untuk pasien dengan gejala berat/kritis, dengan gangguan gastrointestinal atau kekurangan oksigen.
2. Sekretagogue dapat digunakan untuk pasien dengan gejala ringan atau sedang yang menggunakan kortikosteroid. Untuk stadium awal menggunakan agen kerja cepat (*short acting*), sedangkan untuk stadium lanjut menggunakan agen kerja sedang/lama jika glukosa plasma puasa (FPG; *fasting plasma glucose*) dan/atau glukosa postprandial (PPG; *postprandial glucose*) meningkat.
3. Penghambat Alfa Glukosidase dapat digunakan untuk mengontrol PPG, tetapi tidak direkomendasikan untuk pasien dengan gejala berat/kritis, dengan gejala gastrointestinal.
4. Thiazolidindione dapat digunakan selama proses pengobatan dengan glukokortikoid; regimen harus disesuaikan dengan efek pengobatan.
5. DPP-4i, tidak direkomendasikan.

6. SGLT-2i, tidak direkomendasikan untuk pasien COVID-19 yang memiliki reaksi stress pada tingkatan yang berbeda.

Menurut (Drucker, 2021) analog DPP-4i dan GLP-1RA direkomendasikan pada pasien dengan gejala ringan sampai sedang karena obat-obat ini telah membuktikan kemanjuran penurun glukosa dalam pengaturan rumah sakit, serta di klinik rawat jalan. Namun, tidak cukup data yang tersedia untuk mendukung penggunaan obat ini sebagai pengganti insulin pada pasien sakit kritis dengan diabetes mellitus tipe 2 dan COVID-19. Metformin memberikan tindakan anti-inflamasi dalam studi praklinis dan mengurangi sirkulasi biomarker peradangan pada orang dengan diabetes mellitus tipe 2. Namun obat ini harus digunakan dengan hati-hati pada pasien rawat inap yang tidak stabil dan harus dihentikan pada orang dengan sepsis bersamaan atau gangguan hati yang parah dan fungsi ginjal. Sulfonilurea meningkatkan risiko hipoglikemia dan sebaiknya dihindari pada subjek rawat inap dengan penyakit medis yang parah.

Menurut (Hartmann-Boyce et al., 2020) merekomendasikan penghentian metformin dan natrium - glukosa cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) selama penyakit akut dan mengikuti aturan hari sakit. Dipeptidil inhibitor peptidase 4 (DPP-4i), agonis reseptor 1 seperti glukagon (GLP-1RA), dan insulin adalah pilihan yang lebih disukai khususnya untuk pasien rawat inap.

Menurut (Bornstein et al., 2020), pada obat metformin dan sodium-glukosa-co-transporter 2 inhibitor, jika salah satu obat tersebut dikonsumsi dapat menyebabkan resiko terjadinya dehidrasi dan ketoasidosis. Fungsi ginjal pasien harus dipantau secara hati-hati karena berisiko tinggi terhadap penyakit ginjal kronis. Sedangkan untuk obat dipeptidyl peptidase 4-inhibitor dapat ditoleransi dengan baik.

Menurut Wang et al., (2020) merekomendasikan Kebijakan “Seven Treasures” untuk manajemen diabetes, meliputi edukasi kesehatan, gizi seimbang, aktivitas fisik, pengobatan standar, pemantauan glukosa darah, jadwal teratur, dan perawatan kesehatan mental. “Five No” (tidak keluar, tidak berkumpul, tidak berperilaku hidup sedentari, tidak berhenti minum obat, tidak cemas), “Five Keep” (tetap menggunakan masker saat keluar rumah, menjaga kebersihan tangan, melakukan pemeriksaan kesehatan rutin jika perlu, menjaga kehidupan yang teratur, menjaga sikap ilmiah terhadap COVID-19), dan “Five Refuse” (menolak mengunjungi teman, menolak makan bersama, menolak untuk mencicipi binatang liar, menolak rumor, menolak berjabat tangan atau memeluk atau mencium) harus dianjurkan kepada pasien dengan diabetes oleh ahli endokrin, layanan kesehatan penyedia, dan administrator kesehatan masyarakat.

Menurut Longo *et al.*, (2020) terapi diabetes mellitus tipe 2 yang lebih disukai untuk kontrol glukosa pada pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan yang rendah terdiri dari insulin subkutan dan agonis reseptor GLP-1 (GLP-1RA). Kombinasi antara GLP-1RA dan insulin basal, memberikan kontrol glikemik yang sama dibandingkan dengan rejimen insulin intensif, terkait dengan risiko hipoglikemia dan penambahan berat badan yang lebih rendah. Pemberian kombinasi kedua obat ini yaitu dengan suntikan tunggal setiap hari, untuk mengurangi gejala yang terjadi pada pasien COVID-19, dan meminimalisir risiko penularan infeksi. Baik obat golongan GLP-1RA dan insulin, dapat diberikan secara tunggal maupun kombinasi dimana keduanya merupakan pilihan terapi efektif untuk pasien diabetes mellitus tipe 2 yang terinfeksi COVID-19 tanpa gejala dan tingkat keparahan klinis yang rendah.

Menurut Katulanda *et al.*, (2020) penggunaan terapi metformin dan inhibitor SGLT2 tidak disarankan untuk pasien diabetes mellitus yang terinfeksi COVID-19 dengan tingkat keparahan yang tinggi karena dapat meningkatkan risiko dehidrasi dan asidosis laktat. Untuk pasien dengan gejala ringan dapat diberikan inhibitor DPP4 dimana kemungkinan terjadinya risiko hipoglikemia rendah. Namun jika terapi oral tidak efektif untuk menurunkan glukosa darah dapat digantikan atau dikombinasikan dengan insulin, terapi insulin harus dimulai dengan target glikemik 7,8-10 mmol/l (140-180 mg/d). Insulin basal atau kerja menengah dapat diberikan sekali atau dua kali sehari, dan insulin kerja pendek atau cepat, yang lebih disukai untuk manajemen glikemik.

## MATERIAL DAN METODE

Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini menggunakan metode *systematic review* yang bersumber dari buku, jurnal nasional dan jurnal internasional. Studi pustaka yang digunakan sebanyak 7 artikel yang ditelusuri melalui database *Google Scholar* dan *National Centre for Biotechnology Information* dengan kata kunci "COVID-19", "SARS-Cov-2", "diabetes mellitus", "terapi COVID-19 dengan diabetes", "tatalaksana COVID-19 dengan diabetes", "terapi diabetes", "tatalaksana diabetes". Studi pustaka dipilih dengan mempertimbangkan judul dan abstrak yang membahas mengenai management pasien diabetes mellitus tipe 2 yang terkena penyakit COVID-19. Studi pustaka dianalisis dengan metode *systematic review*, yaitu dengan cara mengumpulkan informasi mengenai terapi pasien diabetes mellitus tipe 2 yang terkena penyakit COVID-19 dari literatur dan meinginterpretasikannya sesuai fokus bahasan. Tahun penerbitan sumber pustaka yang digunakan yaitu dari tahun 2017 hingga 2020.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hubungan Diabetes Mellitus dengan Infeksi COVID-19

Pada penderita COVID-19, protein spike (S) dari virus SARS-CoV 2 berikatan dengan reseptor ACE 2 yang menyebabkan jumlah ACE 2 (angiotensin 1-7) menurun sehingga dapat mengakibatkan organ dan jaringan yang memiliki reseptor ACE 2 mengalami peningkatan tekanan tidak terkendali akibat terjadinya vasokonstriksi dan berakhir pada cedera parah organ/jaringan (Roks *et al.*, 1999; Satarker *et al.*, 2020).

Kerusakan mikrovaskular ini akan lebih parah bila penderita diabetes mellitus mengalami serangan pneumonia akut akibat terinfeksi COVID-19. Hal ini akan mengakibatkan penurunan kadar ACE 2 yang dapat menimbulkan ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*). SARS-CoV 2 benar-benar memberikan ancaman kegagalan fungsi berbagai organ penting bagi penderita diabetes mellitus (Lim *et al.*, 2021). Sel inflamasi yang besar dapat mempengaruhi fungsi otot rangka dan hati, serta organ utama yang responsif terhadap insulin bertanggung jawab atas sebagian besar penyerapan glukosa yang dimediasi insulin (Groop *et al.*, 1989; Damiti *et al.*, 2021).

Studi penelitian menemukan bahwa ACE 2 diekspresikan dalam banyak sel dan jaringan manusia, terutama di usus, ginjal, miokardium, pembuluh darah dan pankreas, tetapi ekspresi terbatas pada sistem pernapasan (Hikmet *et al.*, 2020). Beberapa bukti menunjukkan hubungan antara ACE 2 dan regulasi glukosa. Seperti infeksi SARS-CoV 2 dapat menyebabkan hiperglikemia pada orang tanpa diabetes mellitus sebelumnya. Temuan ini dan lokalisasi ekspresi ACE 2 di pankreas endokrin bersama-sama menunjukkan bahwa coronavirus mungkin secara khusus merusak pankreas, dan dapat berpotensi menyebabkan hiperglikemia. Dengan catatan, hiperglikemia terlihat 3 tahun setelah pemulihan dari SARS, hal ini mungkin menunjukkan kerusakan jangka panjang pada sel pancreas (Yang *et al.*, 2010).

Hiperglikemia dapat mempengaruhi fungsi kekebalan tubuh. Sebaliknya, status imunologis disregulasi terkait dengan komplikasi makrovaskular diabetes mellitus. Dengan demikian, diabetes mellitus tipe 2 dikaitkan dengan disregulasi imunologis, yang berpotensi mengakibatkan prognosis buruk pada pasien dengan diabetes mellitus dan COVID-19 (Lim *et al.*, 2021).

Terjadinya ARDS biasanya disertai dengan peningkatan parameter inflamasi (Zhou *et al.*, 2020). Pasien dengan COVID-19 menunjukkan peningkatan penanda inflamasi seperti D-dimer, feritin dan IL-6 yang mungkin berkontribusi pada peningkatan risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular yang berasal dari inflamasi vaskular tingkat rendah

pada pasien dengan diabetes mellitus (Cheema *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020).

Satu studi menunjukkan bahwa infeksi virus pernapasan akut meningkatkan produksi IFN $\gamma$ , dan menyebabkan resistensi insulin otot pada manusia, yang mendorong hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia dapat meningkatkan kekebalan antivirus melalui stimulasi langsung fungsi sel T efektor CD8+. Pada tikus pradiabetes dengan resistensi insulin hati yang disebabkan oleh obesitas yang diinduksi diet, infeksi sitomegalovirus murine mengakibatkan penurunan kontrol glikemik. Jadi, selama infeksi SARS-CoV-2, respon imun dan inflamasi anti-virus berikutnya dapat mengubah sensitivitas insulin, yang berpotensi memperburuk gangguan metabolisme glukosa (Šestan *et al.*, 2018).

Virus yang masuk pada pernapasan meningkatkan produksi IFN $\gamma$ , yang akan mengaktifkan sel Natural Killer (NK) sebagai mekanisme pertahanan (van Erp *et al.*, 2020). Hal tersebut dapat memperburuk peradangan sistemik pada otot dan jaringan adiposa, yang menimbulkan efek merugikan pada pengambilan glukosa (Wensveen *et al.*, 2015). Individu dengan diabetes mellitus telah mengurangi aktivitas dari sel NK, sehingga pasien dengan diabetes mellitus lebih rentan terhadap COVID-19 (Lim *et al.*, 2021).

## Terapi Farmakologi Untuk Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Infeksi COVID-19

### Metformin

Metformin (dimethyl biguanid) merupakan lini pertama farmakologis saat ini pengobatan untuk diabetes mellitus tipe 2 (T2D) pada hampir semua pedoman dan rekomendasi di seluruh dunia. Metformin memiliki efek antihiperglukemik terutama karena adanya penghambatan output glukosa hati dan konsentrasi metformin dalam hepatosit jauh lebih tinggi daripada dalam darah dan hati karena itu dianggap sebagai situs utama fungsi metformin (Buse *et al.*, 2016). Mekanisme hati metformin yang telah disarankan termasuk aktivasi AMPK (AMP-activated protein kinase) melalui kinase hati dan menurunnya muatan energi (Shaw *et al.*, 2005; Zhou *et al.*, 2001), penghambatan produksi cAMP yang diinduksi oleh glukagon dengan memblokir adenilat siklase (Miller *et al.*, 2013), peningkatan rasio AMP/ATP dengan membatasi NADH-koenzim Q oksidoreduktase (kompleks I) di rantai transpor elektron mitokondria (El-Mir *et al.*, 2000) (walaupun pada konsentrasi metformin tinggi, 5mmol/L), dan, baru-baru ini, reduksi metabolisme laktat dan gliserol menjadi glukosa melalui perubahan redoks dengan menghambat gliserofosfat mitokondria dehidrogenase (Madiraju *et al.*, 2014).

Metformin menterbalikan edema paru-paru yang diinduksi lipopolisakarida, kebocoran pembuluh darah dan akumulasi neutrofil, dan mengurangi kadar TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 dan IL-17 dalam model ARDS (Yu *et al.*, 2018). Pasien dengan SARS-CoV-2 yang parah mengembangkan ARDS, yang dimediasi oleh sistem imun yang tidak teratur respon yang menghasilkan badai sitokin. Namun, hipoksia pada penyakit parah membatasi penggunaannya karena risiko asidosis laktat. Penelitian lebih lanjut diperlukan mengenai peran metformin sebagai pengobatan yang diarahkan pada host untuk parah COVID 19. Maka dari itu, pentingnya mengontrol glikemik yang baik selama pandemi COVID-19 ditekankan *et.al.*, 2020). Obat ini tidak direkomendasikan sebagai profilaksis untuk pasien rawat jalan diabetes dengan gejala infeksi COVID-19 yang serius (Bornstein *et al.*, 2020). Metformin juga harus digunakan dengan hati-hati pada pasien rawat inap yang tidak stabil dan harus dihentikan pada orang dengan sepsis bersamaan atau gangguan hati yang parah dan fungsi ginjal (Drucker, 2021).

### **Sulfonilurea**

Memiliki mekanisme kerja yaitu meningkatkan sekresi insulin di sel  $\beta$  pankreas dimana sulfonilurea berikatan dengan reseptornya sehingga kanal ion kalsium akan terbuka dan mengirim sinyal untuk melepaskan insulin. Sulfonilurea generasi pertama terdiri dari atas tolazamid, klorpropamid, dan tolbutamid. Sedangkan sulfonilurea generasi kedua yakni glimepirid, glibenklamid, glipizid (Inzucchi *et al.*, 2012). Efek samping dari sulfonilurea generasi kedua sangat jarang terjadi maka penggunaannya lebih diminati (Sari, 2014).

Sulfonilurea meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia sehingga penggunaannya harus diperhatikan dengan hati-hati dan tidak direkomendasikan pada subjek penyakit medis (COVID-19) yang kritis (Gupta *et al.*, 2020). Selain itu, hindari penggunaan sulfonilurea dengan hydroxychloroquine atau chloroquine dan pasien disfungsi ginjal. Pada umumnya gejala hipoglikemia ditandai dengan gelisah, mual, kesulitan konsentrasi, gemetar, lapar, lelah, pucat, pandangan kabur (Ugwueze *et al.*, 2020)

### **Sodium Glucose Co-Transporter Inhibitors (SGLT-2i)**

Inhibitor SGLT-2 merupakan obat yang memiliki mekanisme aksi yang unik dan glukosa lebih rendah terlepas dari insulin. Inhibitor SGLT-2 berfungsi melalui mekanisme baru untuk mengurangi reabsorpsi glukosa tubulus ginjal, menghasilkan pengurangan glukosa darah tanpa merangsang pelepasan insulin (Hsia *et al.*, 2017).

Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitor meningkatkan ACE2 ginjal (Kawanami *et al.*, 2017) dan dengan demikian mungkin

memiliki hasil yang buruk, tetapi hal ini belum dibuktikan secara acak percobaan terkontrol. Sebuah uji klinis (DARE-19) pada fase 3 sedang berlanjut dengan tujuan menilai potensi dapagliflozin inhibitor SGLT-2 untuk mengurangi infeksi COVID-19, komplikasi, dan kematian di antara orang dewasa dengan faktor risiko kardiovaskular, metabolik, dan ginjal. Pada penelitian ini, mengevaluasi efek dapagliflozin versus plasebo pada risiko kematian/perkembangan penyakit pada COVID-19 pasien rawat inap (Ugwueze *et al.*, 2020). Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitor menginduksi diuresis osmotik dan menyebabkan kemungkinan terjadinya dehidrasi (Hahn *et al.*, 2016). Sebagian besar pernyataan konsensus terkait COVID-19 merekomendasikan penghentian Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitor selama penyakit akut dan mengikuti aturan hari sakit (Hartmann-Boyce *et al.*, 2020) karena peningkatan risiko dehidrasi dan ketoasidosis euglikemik (Meyer *et al.*, 2018; Wilding *et al.*, 2018).

### Pioglitazone

Pioglitazone termasuk kedalam golongan thiazolidinediones (TZDs), yaitu obat yang biasa digunakan untuk mengobati resistensi insulin (Carboni *et al.*, 2020). Pioglitazone, merupakan ligan sintetik untuk peroksisom proliferasi-aktivasi reseptor (PPARs). Pioglitazone meningkatkan kontrol glikemik pada orang dengan diabetes tipe 2 dengan meningkatkan sensitivitas insulin melalui aksinya pada PPAR gamma 1 dan PPAR gamma 2, dan mempengaruhi metabolisme lipid melalui aksi pada PPAR alpha. Hasil dari interaksi ini termasuk peningkatan transporter glukosa 1 dan 4, penurunan asam lemak bebas, peningkatan sinyal insulin, penurunan tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) dan remodeling jaringan adiposa. Bersama-sama, hal ini dapat meningkatkan pengambilan dan pemanfaatan glukosa di organ perifer dan menurunkan glukoneogenesis di hati, sehingga mengurangi resistensi insulin (Smith, 2001).

Secara khusus, pioglitazone (30-45 mg/hari selama tiga bulan) dapat secara signifikan mengurangi IL-6 dan TNF pada individu yang resisten terhadap insulin tanpa hiperglikemia sesuai dengan usia, jenis kelamin dan adipositas (Xie *et al.*, 2019). Empat bulan (45 mg/hari) pengobatan dengan pioglitazone mengurangi gen monosit dan ekspresi protein IL-1b, IL-6, IL-8 dan limfosit IL-2, IL-6 dan IL-8 (Zhang *et al.*, 2008). Juga telah dilaporkan bahwa pioglitazone menghambat sekresi sitokin pro-inflamasi (misalnya IL-1b, IL-6, dan IL-8) dan dapat meningkatkan anti-inflamasi (mis. IL-4 dan IL-10) dalam astrosit yang dirangsang dengan lipopolisakarida (Qiu & Li, 2015). Ini juga telah terbukti memiliki potensi dalam menurunkan feritin pada tikus model hipertensi yang diinduksi angiotensin II (Sakamoto *et al.*, 2015). Kecenderungan untuk menyebabkan retensi cairan dan

memperburuk gagal jantung membuat pioglitazone tidak cocok untuk pasien dengan diabetes dan COVID-19 (Carboni *et al.*, 2020).

### **Glucagon Like Peptide-1 Receptors Agonist (GLP-1RA)**

Glucagon like peptide-1 (GLP-1) merupakan salah satu jenis hormon inkretin dari superfamili glukagon yang di produksi oleh sel-sel endokrin di usus sebagai respons terhadap adanya asupan makanan untuk merangsang sekresi insulin dan adanya rangsangan inflamasi (endotoksin, IL-1 $\beta$ , dan IL-6) (Shah *et al.*, 2019). GLP-1 bekerja dengan menekan sekresi glukagon dan menurunkan produksi glukosa oleh hati, memperlambat waktu pengosongan lambung sehingga menghasilkan rasa kenyang dan berkontribusi terhadap penurunan berat badan. Namun, pada pasien diabetes mellitus 2 pelepasan GLP-1 mengalami penurunan (Katzung, 2012).

Exenatide adalah analog GLP-1 yang memiliki waktu paruh 24 jam dengan tingkat kesamaan 53% dengan GLP-1. Dosis obat ini yakni 5 mcg dimana dapat menurunkan kadar HbA1c sebesar 0,2-1,2%. Exenatide digunakan sebagai terapi tambahan untuk dikombinasikan dengan metformin atau sulfonilurea (Katzung, 2012). Berdasarkan suatu penelitian, pemberian exenatide dapat menurunkan ekspresi gen yang mengkode TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , JNK-1 dan menurunkan konsentrasi IL-6 pada 24 pasien obesitas dengan diabetes tipe 2 (Shah *et al.*, 2019).

Liraglutide memiliki tingkat kesamaan dengan GLP-1 sebesar 97% sehingga kemampuan untuk menurunkan HbA1c sebesar 0,8 - 1,5%. Dosis obat ini adalah 0,6 mg/hari melalui subkutan (Katzung, 2012). Pemberian liraglutide pada pasien diabetes mellitus tipe 2 yang terinfeksi COVID-19 dapat meningkatkan ekspresi mRNA ACE 2 paru-paru dan mengurangi produksi sitokin (Romaní-Pérez *et al.*, 2015).

Pasien COVID-19 yang obesitas menunjukkan kondisi klinis paru-paru yang lebih rendah daripada pasien COVID-19 tetapi tanpa obesitas. Oleh karena itu, terapi GLP-1RA direkomendasikan untuk pasien COVID-19 dengan diabetes mellitus tipe 2 tanpa gejala dan kondisi yang tidak kritis. Selain itu, GLP-1RA dapat menurunkan berat badan dan dapat dengan meniru GLP-1 manusia secara alami. Namun, tidak dianjurkan untuk pasien yang memiliki ketidakstabilan hemodinamik (yang mengganggu penyerapan dari subkutan), disfungsi ginjal, dan disfungsi gastrointestinal (Agristika & Carolia, 2017).

Berdasarkan data penggunaan GLP-1RA pada pasien dengan penyakit COVID-19 sebenarnya masih sedikit karena obat ini merupakan golongan obat baru sehingga masih langka dijual dan harganya mahal. Diperlukan pemantauan yang ketat kepada pasien yang mendapatkan terapi ini untuk menghindari kejadian dehidrasi dan diberikan makanan secara teratur (Agristika & Carolia, 2017).

### Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor (DPP-4i)

Inkretin seperti glukagon dan peptida penghambat lambung diketahui rusak pada pasien diabetes tipe 2 dimana kerja dari kedua inkretin tersebut adalah meningkatkan sekresi insulin. Namun, incretin ini dapat didegradasi oleh dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) di saluran usus, sehingga berpotensi mengurangi aktivitasnya (Nistala & Savin, 2017). Inhibitor DPP4 menghambat aktivitas enzim DPP4 ini, sehingga meningkatkan kapasitas inkretin dalam sekresi insulin (Food Drug Administration, 2015).

MERS-CoV menggunakan DPP4 untuk masuk ke sel inang (Raj *et al.*, 2013). Penghambatan DPP4 mengurangi respon inflamasi dalam studi eksperimental (Kulcsar *et al.*, 2019). Belum diketahui pasti apakah SARS-CoV-2 menggunakan DPP4 untuk masuk sel. Namun, sampai saat ini tidak ada bahaya yang ditunjukkan pada manusia yang menggunakan inhibitor DPP4 selama infeksi SARS-CoV. Oleh karena itu, inhibitor DPP4 dapat dilanjutkan, setidaknya pada kasus COVID-19 yang ringan, sementara manfaat potensial dalam mengobati infeksi SARS-CoV masih harus dipelajari lebih lanjut (Iacobellis *et al.*, 2020).

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor terdiri dari alogliptin, linagliptin, saxagliptin, dan sitagliptin (Bornstein *et al.*, 2020). Sebuah hasil uji coba besar yang memeriksa keamanan DPP4 inhibitor pada manusia dengan diabetes mellitus tipe 2 yang berisiko terhadap penyakit kardiovaskular atau ginjal tidak mengungkapkan masalah keamanan yang relevan secara klinis terkait dengan infeksi, kekebalan tubuh, atau gangguan inflamasi (Green *et al.*, 2015; Rosenstock, Kahn, *et al.*, 2019; Rosenstock, Perkovic, *et al.*, 2019; Scirica *et al.*, 2013; White *et al.*, 2014). Hasil studi lainnya, tidak ditemukan peningkatan risiko pneumonia pada populasi diabetes mellitus tipe 2 yang diobati dengan inhibitor DPP4 (Zanden *et al.*, 2015).

Reseptor DPP4 berinteraksi dengan adenosine deaminase (ADA) pada sel T manusia CD4+ dan CD8+ (Kraaijenhof *et al.*, 2020; Raj *et al.*, 2014). Temuan ini menunjukkan kemungkinan modulasi sistem kekebalan inang oleh SARS-CoV-2, melalui pengikatan ke DPP4 dan bersaing dengan adenosine deaminase (ADA) (Mulvihill & Drucker, 2014; V. S. Raj *et al.*, 2014). Dengan demikian, domain pengikatan reseptor DPP4 mungkin mewakili strategi potensial untuk mengobati infeksi oleh SARS-CoV-2. Tidak ada peningkatan risiko infeksi yang terdeteksi pada subjek yang diobati dengan inhibitor DPP4 dimana pada beberapa studi tidak ada masalah keamanan utama yang terkait dengan infeksi atau gangguan fungsi kekebalan tubuh (Drucker, 2021).

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor dikaitkan dengan risiko rendah hipoglikemia dan relatif aman di berbagai fungsi ginjal (Gomez-Peralta *et al.*, 2018). Inhibitor DPP4 kurang bermanfaat pada pasien dengan

kondisi COVID-19 yang parah. Sementara pasien dengan gejala ringan dapat melanjutkan inhibitor DPP4, dengan catatan pengobatan ini harus dihentikan pada penyakit akut yang parah dan diganti dengan insulin jika diperlukan (Inzucchi *et al.*, 2012).

### **Insulin**

Terapi insulin harus memperhatikan beberapa hal seperti usia, tingkat keparahan infeksi COVID-19, komorbiditas kardiovaskular, dan risiko hipoglikemia (Mendez & Umpierrez, 2014). Insulin merupakan pilihan yang tepat untuk pasien rawat inap dengan kondisi klinisnya yang buruk, diberikan melalui subcutan diantaranya insulin basal dan prandial, maupun insulin premixed (Katulanda *et al.*, 2020). Terapi insulin harus dimulai dengan target glikemik 7,8-10 mmol/l (140-180 mg/dl) untuk pasien dengan komorbiditas tidak kritis dan dalam pemantauan sering glukosa darah (S & DR, 2009). Selain itu, terapi insulin juga dapat bertindak untuk menekan sitokin inflamasi dan peningkatan mediator imun pada manusia sehingga mengurangi peradangan COVID-19 pada individu yang dirawat di rumah sakit dengan penyakit kritis. Regimen intensif untuk pasien diabetes mellitus tipe 2 yang terkena COVID-19 yang dirawat di ICU, terapi insulin intravena mungkin menjadi pengobatan pilihan (Katulanda *et al.*, 2020).

### **Terapi Non-Farmakologi**

Sementara itu, penderita diabetes mellitus harus memperhatikan gaya hidup dan manajemen glukosa pasien diabetes di luar rumah sakit. Ada kekhawatiran tentang dampak pandemi COVID-19 pada kesehatan mental dari pasien. Orang dengan diabetes lebih rentan terhadap masalah kesehatan mental daripada populasi umum. Kepatuhan terhadap pengobatan dapat memburuk ketika orang tertekan atau mengalami depresi. Maka perlu diperhatikan secara khusus kondisi stress dari seseorang yang terkena diabetes mellitus agar tidak berdampak buruk dan rentan terkena COVID-19 (Pangalo *et al.* 2021; Wang *et al.*, 2020).

Perubahan gaya hidup yang dapat dilakukan meliputi pengaturan pola makan, meningkatkan aktivitas jasmani, pengendalian psikis penderita, dan edukasi terkait masalah yang dialami oleh pasien dengan penyakit diabetes mellitus. Pengaturan pola makan atau biasa disebut terapi gizi medis merupakan kondisi ketika dilakukannya pengaturan pola makan yang didasarkan pada status gizi diabetisi dan melakukan modifikasi diet berdasarkan pada kebutuhan individual (Waspadji, 2007).

Maka dari itu, penerapan gaya hidup yang sehat dalam kehidupan seharian amatlah penting dan harus dijadikan kebiasaan oleh setiap individu. Konsep gaya hidup sehat mencakupi tiga aspek utama dalam

kesehatan yaitu fisik, mental serta sosial. Ketiga konsep tersebut tertuang dalam beberapa jenis perlakuan diantaranya adalah (Alfiani *et al.*, 2017):

- (1) Peningkatan pengetahuan dan kebiasaan mencuci tangan;
- (2) Peningkatan pengetahuan dan pola pemakanan
- (3) Peningkatan pengetahuan dan sikap anti merokok;
- (4) Peningkatan pengetahuan dan kebiasaan berolah raga;
- (5) Peningkatan pengetahuan dan penanganan stress.

## **KESIMPULAN**

Strategi pengobatan pasien diabetes mellitus tipe 2 yang terinfeksi COVID-19 berfokus pada pengembalian metabolisme glukosa darah sehingga kadarnya menjadi normal, mencegah terjadinya komplikasi, dan dapat berperan sebagai anti inflamasi sebagai pengobatan COVID-19. Terapi anti diabetes diberikan pada pasien disesuaikan dengan keadaan klinis dari pasien tersebut. Pemberian metformin, sulfonilurea, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2 tidak direkomendasikan sebagai profilaksis untuk pasien rawat jalan diabetes mellitus tipe 2 dengan infeksi COVID-19 yang serius. Hal ini disebabkan karena sulfonilurea meningkatkan terjadinya hipoglikemia sedangkan, inhibitor SGLT-2 dapat menginduksi diuresis osmotik sehingga terjadi peningkatan risiko dehidrasi dan ketoasidosis euglikemik.

Kecenderungan untuk menyebabkan retensi cairan dan memburuk gagal jantung membuat pioglitazone tidak cocok untuk pasien dengan diabetes dan COVID-19. GLP-1RA, dan insulin dapat menurunkan kadar glukosa darah selain itu juga memiliki kemampuan menghambat sekresi sitokin pro-inflamasi dan peningkatan mediator imun pada manusia sehingga mengurangi peradangan COVID-19. Namun, insulin merupakan regimen intensif untuk pasien diabetes mellitus tipe 2 yang terkena COVID-19 dengan kondisi klinis yang parah. Keberhasilan terapi farmakologi juga didukung dengan penerapan gaya hidup yang sehat seperti pengaturan pola makan, meningkatkan aktivitas jasmani, pengendalian psikis penderita, dan edukasi terkait masalah yang dialami oleh pasien dengan penyakit diabetes mellitus.

## **UCAPAN TERIMAKASIH**

Penulis mengucapkan terimakasih kepada anggota tim dan segenap rekan yang telah mendukung penyusunan karya ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agristika, A., & Carolia, N. (2017). Agonis Reseptor GLP 1 untuk terapi Diabetes Mellitus Tipe 2. *J Agromed Unila*, 4(02), 338-341.
- Alfiani, N., Yulifah, R., & Sutriningsih, A. (2017). Hubungan Pengetahuan Diabetes Mellitus dengan Gaya Hidup Pasien Diabetes Mellitus di Rumah Sakit tingkat II dr.Soepraen Malang. *Nursing News*, 2(2), 390-402.
- Aschner, P. M., Muñoz, O. M., Girón, D., García, O. M., Fernández-Ávila, D. G., Casas, L. Á., Bohórquez, L. F., Arango T, C. M., Carvajal, L., Ramírez, D. A., Sarmiento, J. G., Colon, C. A., Correa G, N. F., Alarcón R, P., & Bustamante S, Á. A. (2016). Clinical practice guideline for the prevention, early detection, diagnosis, management and follow up of type 2 diabetes mellitus in adults. *Colombia Medica (Cali, Colombia)*, 47(2), 109-131.
- 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., & Ludwig, B. (2020). Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 8(6), 546-550. 2
- Burhan, E., Susanto, A. D., Nasution, S. A., Ginanjar, E., Pitoyo, C. W., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Juzar, D. A., Arif, S. K., Wulung, N. G. . L., Damayanti, T., Wiyono, W. H., Prasenhadi, Isbaniah, F., Handayani, D., Soedarsono, Harsini, Sugiri, J. R., Katu, S. (2020). *Protokol Tatalaksana COVID-19*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter.
- Buse, J. B., DeFronzo, R. A., Rosenstock, J., Kim, T., Burns, C., Skare, S., Baron, A., & Fineman, M. (2016). The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: Results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies. *Diabetes Care*, 39(2), 198-205.
- Carboni, E., Carta, A. R., & Carboni, E. (2020). Can pioglitazone be potentially useful therapeutically in treating patients with covid-19? *Medical Hypotheses*, 140(January). <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109776>
- Cheema, A. K., Kaur, P., Fadel, A., Younes, N., Zirrie, M., & Rizk, N. M. (2020). Integrated datasets of proteomic and metabolomic biomarkers to predict its impacts on comorbidities of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 2409-

2431.

- Damiti, S. A., Ysrafil, Y., Abidin, Z., Rahmawati, R., Kamba, V., Hartat, i. H., Ishak, P. Y. and Yusuf, G. Z. S. (2021) 'Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Daun Tembelekan (*Lanata camara* Linn.) Secara In Vitro Menggunakan Metode Stabilitas Membran Sel Darah Merah', *Journal of Experimental and Clinical Pharmacy*, 1(1), 11-19.
- Der Zanden, R. W., De Vries, F., Lalmohamed, A., Driessen, J. H. M., De Boer, A., Rohde, G., Neef, C., & Den Heijer, C. (2015). Use of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and the risk of pneumonia: A population-based cohort study. *PLoS ONE*, 10(10), 1-12.
- Drucker, D. J. (2021). Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocrine Reviews*, 41(3), 457-469.
- El-Mir, M. Y., Nogueira, V., Fontaine, E., Avéret, N., Rigoulet, M., & Leverve, X. (2000). Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *Journal of Biological Chemistry*, 275(1), 223-228.
- Federation, I. D. (2020, May 14). *IDF Western Pacific Members*. <https://idf.org/our-network/regions-members/western-pacific/members/104-indonesia.html>
- Food Drug Administration. (2015, August 28). *FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain*. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-dpp-4-inhibitors-type-2-diabetes-may-cause-severe-joint-pain>
- Gomez-Peralta, F., Abreu, C., Gomez-Rodriguez, S., Barranco, R. J., & Umpierrez, G. E. (2018). Safety and Efficacy of DPP4 Inhibitor and Basal Insulin in Type 2 Diabetes: An Updated Review and Challenging Clinical Scenarios. *Diabetes Therapy*, 9(5), 1775-1789.
- Green, J. B., Bethel, M. A., Armstrong, P. W., Buse, J. B., Engel, S. S., Garg, J., Josse, R., Kaufman, K. D., Koglin, J., Korn, S., Lachin, J. M., McGuire, D. K., Pencina, M. J., Standl, E., Stein, P. P., Suryawanshi, S., Van de Werf, F., Peterson, E. D., & Holman, R. R. (2015). Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(3), 232-242.
- Groop, L. C., Bonadonna, R. C., DelPrato, S., Ratheiser, K., Zyck, K., Ferrannini, E., & DeFronzo, R. A. (1989). Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 84(1), 205-213.
- Gupta, R., Hussain, A., & Misra, A. (2020). Diabetes and COVID-19:

evidence, current status and unanswered research questions. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(6), 864–870.

Hahn, K., Ejaz, A. A., & Kanbay, M. (2016). *Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms*. 12(12), 711–712.

Hartmann-Boyce, J., Morris, E., Goyder, C., Kinton, J., Perring, J., Nunan, D., Mahtani, K., Buse, J. B., Del Prato, S., Ji, L., Rousset, R., & Khunti, K. (2020). Diabetes and COVID-19: Risks, management, and learnings from other national disasters. *Diabetes Care*, 43(8), 1695–1703.

Hespanhol, V., & Bárbara, C. (2020). Pneumonia mortality, comorbidities matter? *Pulmonology*, 26(3), 123–129.

Hikmet, F., Méar, L., Edvinsson, Å., Micke, P., Uhlén, M., & Lindskog, C. (2020). The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Molecular Systems Biology*, 16(7), 1–16.

Hsia, D. S., Grove, O., & Cefalu, W. T. (2017). An Update on SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 24(1), 73–79.

Iacobellis, G., Pitocco, D., Tartaglione, L., Viti, L., Di, M., Pontecorvi, A., & Caputo, S. (2020). *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. January.*

Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., & Matthews, D. R. (2012). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. *Diabetes Care*, 35(6), 1364–1379.

Karuranga, S., Malanda, B., Pouya, S., & Paraskevi, S. (Eds.). (2019). *IDF Diabetes Atlas* (Ninth Edit, Vol. 266, Issue 6881). International Diabetes Federation.

Katulanda, P., Dissanayake, H. A., Ranathunga, I., Ratnasamy, V., Wijewickrama, P. S. A., Yogendranathan, N., Gamage, K. K. K., de Silva, N. L., Sumanatilleke, M., Somasundaram, N. P., & Matthews, D. R. (2020). Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia*, 63(8), 1440–1452.

Katzung, B. G. (Ed.). (2012). *Basic and Clinical Pharmacology* (10th editi). Mc Graw Hill Lange.

Kawanami, D., Matoba, K., Takeda, Y., Nagai, Y., Akamine, T., Yokota, T., Sango, K., & Utsunomiya, K. (2017). SGLT2 inhibitors as a therapeutic option for diabetic nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5).

- Kemendes RI, P. (2018, April 13). *Lindungi Keluarga Dari Diabetes*. <http://p2ptm.kemkes.go.id/post/lindungi-keluarga-dari-diabetes>
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2020, April 23). *Hindari Lansia dari COVID-19*. <http://www.padk.kemkes.go.id/article/read/2020/04/23/21/hindari-lansia-dari-covid-19.html>
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2021, July 22). *CEGAH, CEGAH, dan CEGAH: Suara Dunia Perangi Diabetes*. <https://www.kemkes.go.id/article/view/18121200001/prevent-prevent-and-prevent-the-voice-of-the-world-fight-diabetes.html>
- Kraaijenhof, J., Muskiet, M. H. A., Tonneijck, L., Ouwens, D. M., Kramer, M. H. H., van Raalte, D. H., & Smits, M. M. (2020). Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin versus sulphonylurea glimepiride on systemic haemodynamics in overweight patients with type 2 diabetes: A secondary analysis of an 8-week, randomized, controlled, double-blind trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(10), 1847–1856.
- Kulcsar, K. A., Coleman, C. M., Beck, S. E., & Frieman, M. B. (2019). Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*, 4(20), 1–18.
- Lim, S., Bae, J. H., Kwon, H. S., & Nauck, M. A. (2021). COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(1), 11–30.
- Longo, M., Caruso, P., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Giugliano, D., & Esposito, K. (2020). Treating type 2 diabetes in COVID-19 patients: The potential benefits of injective therapies. *Cardiovascular Diabetology*, 19(1), 1–5.
- Madiraju, A. K., Erion, D. M., Rahimi, Y., Zhang, X., Macdonald, J., Jurczak, M., Camporez, J., Lee, H., & Cline, G. W. (2014). 1. Madiraju, A. K. et al. Metformin suppresses. *Nature* 510, 542–546 (2014). *Nature*, 510(7506), 542–546.
- Memish, Z. A., Perlman, S., & Kerkhove, M. D. Van. (2020). Middle East Respiratory Syndrome. *The Lancet*, 395(10229).
- Mendez, C. E., & Umpierrez, G. E. (2014). Pharmacotherapy for hyperglycemia in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Spectrum*, 27(3), 180–188.
- Meyer, E. J., Gabb, G., & Jesudason, D. (2018). SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis: A South Australian clinical case series and Australian spontaneous adverse event notifications. *Diabetes Care*, 41(4), e47–e49.

- Miller, R. A., Chu, Q., Xie, J., Foretz, M., Viollet, B., & Birnbaum, M. J. (2013). Biguanides suppress hepatic glucagon signaling by decreasing production of cyclic AMP. *Department of Health and Human Services-USA*, 494(7436), 256-260.
- Misnadiarly. (2006). *Diabetes Mellitus: Gangren, Ulcer, Infeksi. Mengenal gejala, Menanggulangi, dan Mencegah Komplikasi* (Edisi Pert).Pustaka Populer Obor. <https://books.google.co.id/books?id=UYMwK1Ok92kC&pg=PA51&dq=diabetes&hl=id&sa=X&ved=2ahUKEwiavNW23OHxAhVPWX0KHXRZDbgQ6AEwBH0ECAkQAw#v=onepage&q=diabetes&f=false>
- Mulvihill, E. E., & Drucker, D. J. (2014). Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocrine Reviews*, 35(6), 992-1019.
- Nistala, R., & Savin, V. (2017). Diabetes, hypertension, and chronic kidney disease progression: Role of DPP4. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 312(4), F661-F670.
- Organization, W. H. (2021, April 13). *Diabetes*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Pangalo, P., Buheli, K. L. and Bakari, N. (2021) 'Kepatuhan Minum Obat dan Dukungan Keluarga pada Pasien Hipertensi di Wilayah Kerja Puskesmas Talaga Biru, Kota Gorontalo', *Journal of Experimental and Clinical Pharmacy*, 1(1), 20-34
- Qiu, D., & Li, X.-N. (2015). *Pioglitazone inhibits the secretion of proinflammatory cytokines and chemokines in astrocytes stimulated with lipopolysaccharide*.
- Raj, V. S., Smits, S. L., Provacia, L. B., van den Brand, J. M. A., Wiersma, L., Ouwendijk, W. J. D., Bestebroer, T. M., Spronken, M. I., van Amerongen, G., Rottier, P. J. M., Fouchier, R. A. M., Bosch, B. J., Osterhaus, A. D. M. E., & Haagmans, B. L. (2014). Adenosine Deaminase Acts as a Natural Antagonist for Dipeptidyl Peptidase 4-Mediated Entry of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Journal of Virology*, 88(3), 1834-1838.
- Raj, V. Stalin, Mou, H., Smits, S. L., Dekkers, D. H. W., Müller, M. A., Dijkman, R., Muth, D., Demmers, J. A. A., Zaki, A., Fouchier, R. A. M., Thiel, V., Drosten, C., Rottier, P. J. M., Osterhaus, A. D. M. E., Bosch, B. J., & Haagmans, B. L. (2013). Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*, 495(7440), 251-254.
- Remuzzi, A., & Remuzzi, G. (2020). COVID-19 and Italy: What Next? *The Lancet*, 395(10231).
- Roks, A. J. M., Geel, P. P. Van, Pinto, Y. M., Buikema, H., Henning, R. H.,

- Zeeuw, D. De, & Gilst, W. H. Van. (1999). *Renin-Angiotensin System*. 296–301.
- Romaní-Pérez, M., Outeiriño-Iglesias, V., Moya, C. M., Santisteban, P., González-Matías, L. C., Vigo, E., & Mallo, F. (2015). Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology*, 156(10), 3559–3569.
- Rosenstock, J., Kahn, S. E., & Marx, N. (2019). Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *American Medical Association*, 322(21), 2138.
- Rosenstock, J., Perkovic, V., & McGuire, D. K. (2019). Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. *American Medical Association*, 321(1), 69–79.
- S, F., & DR, C. (2009). Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *The New England Journal of Medicine*, 360, 1283–1297.
- Sahara, W. (2021, June 27). 50 Persen Pasien Covid-19 di Indonesia Punya Komorbid Hipertensi. <https://nasional.kompas.com/read/2021/06/27/10402821/50-persen-pasien-covid-19-di-indonesia-punya-komorbid-hipertensi>
- Sakamoto, A., Higashikun, Y., Hongo, M., Imai, Y., Koike, K., Nagai, R., Komuro, I., & Ishizaka, N. (2015). Pioglitazone reduces vascular lipid accumulation in Angiotensin II-induced hypertensive rat. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 22(12), 1225–1234.
- Sari, P. M. D. R. (2014). *Studi Literatur Interaksi Obat Pada Peresepan Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul Yogyakarta Periode Desember 2013*. [https://search.proquest.com/docview/1443861513?accountid=26646%0Ahttp://link.periodicos.capes.gov.br/sfxlcl41?url\\_ver=Z39.882004&rft\\_val\\_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:dissertation&genre=dissertations+%26+theses&sid=ProQ:ProQuest+Dissertations+%26+Theses+Globa](https://search.proquest.com/docview/1443861513?accountid=26646%0Ahttp://link.periodicos.capes.gov.br/sfxlcl41?url_ver=Z39.882004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:dissertation&genre=dissertations+%26+theses&sid=ProQ:ProQuest+Dissertations+%26+Theses+Globa)
- Satarker, S., Ahuja, T., Banerjee, M., E, V. B., Dogra, S., Agarwal, T., & Nampoothiri, M. (2020). Hydroxychloroquine in COVID-19: Potential Mechanism of Action Against SARS-CoV-2. *Current Pharmacology Reports*, 6(5), 203–211.
- Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., Steg, G., Davidson, J., Hirshberg, B., Ohman, P., & Frederich, R. (2013). Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 59(11), 1003–1007.

- Šestan, M., Marinović, S., Kavazović, I., Cekinović, Đ., Wueest, S., Turk Wensveen, T., Brzić, I., Jonjić, S., Konrad, D., Wensveen, F. M., & Polić, B. (2018). Virus-Induced Interferon- $\gamma$  Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity*, 49(1), 164-177.e6.
- Shah, F. A., Mahmud, H., Gallego-Martin, T., Jurczak, M. J., O'Donnell, C. P., & McVerry, B. J. (2019). Therapeutic Effects of Endogenous Incretin Hormones and Exogenous Incretin-Based Medications in Sepsis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(11), 5274-5284.
- Shaw, R. J., Lamia, K. A., Vasquez, D., Koo, S.-H., Bardeesy, N., DePinho, R. A., Montminy, M., & Cantley, L. C. (2005). The Kinase LKB1 Mediates Glucose Homeostasis in Liver and Therapeutic Effects of Metformin. *National Institute Health*, 310(5754), 1642-1646.
- Siyuan Yang, Mingxi Hua, Xinzhe Liu, Chunjing Du, Lin Pu, Pan Xiang, Linghang Wang, and J. L. (2020). Reducing mortality from 2019-nCoV. *Ann Oncol*, January.
- Smith, U. (2001). *Pioglitazone: mechanism of action*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11594239/>
- Ugwueze, C. V., Ezeokpo, B. C., Nnolim, B. I., Agim, E. A., Anikpo, N. C., & Onyekachi, K. E. (2020). COVID-19 and Diabetes Mellitus: The Link and Clinical Implications. *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal*, 26(2), 69-77.
- van Erp, E. A., Lakerveld, A. J., de Graaf, E., Larsen, M. D., Schepp, R. M., Hipgrave Ederveen, A. L., Ahout, I. M. L., de Haan, C. A. M., Wuhrer, M., Luytjes, W., Ferwerda, G., Vidarsson, G., & van Kasteren, P. B. (2020). Natural killer cell activation by respiratory syncytial virus-specific antibodies is decreased in infants with severe respiratory infections and correlates with Fc-glycosylation. *Clinical and Translational Immunology*, 9(2), 1-16.
- Wang, W., Lu, J., Gu, W., Zhang, Y., Liu, J., & Ning, G. (2020). Care for diabetes with COVID-19: Advice from China. *Journal of Diabetes*, 12(5), 417-419.
- Waspadji. (2007). Mekanisme Dasar dan Pengelolaannya yang Rasional. Dalam Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu. In *FK UI*.
- Wensveen, F. M., Jelencic, V., Valentic, S., Šestan, M., Wensveen, T. T., Theurich, S., Glasner, A., Mendrilla, D., Stimac, D., Wunderlich, F. T., Bruning, J. C., Mandelboim, O., & Polić, B. (2015). *NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance*.
- White, W. B., Cannon, C. P., Heller, S. R., Nissen, S. E., Bergenstal, R. M., Bakris, G. L., Perez, A. T., Fleck, P. R., Mehta, C. R., Kupfer, S.,

- Wilson, C., Cushman, W. C., Zannad, F., Aiub, J., Albisu, J., Alvarez, C., Astesiano, A., Barcudi, R., Bendersky, M., ... Knapp, B. (2014). Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 7(2), 77.
- Wilding, J., Fernando, K., Milne, N., Evans, M., Ali, A., Bain, S., Hicks, D., James, J., Newland-Jones, P., Patel, D., & Viljoen, A. (2018). SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Management: Key Evidence and Implications for Clinical Practice. *Diabetes Therapy*, 9(5), 1757-1773.
- Xie, X., Sinha, S., Yi, Z., Langlais, P., Madan, M., Bowen, B., Wilis, W., & Meyer, C. (2019). Role of adipocyte mitochondria in inflammation, lipemia and insulin sensitivity in humans: effects of pioglitazone treatment. *Department of Health and Human Services-USA*.
- Yang, J. K., Lin, S. S., Ji, X. J., & Guo, L. M. (2010). Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica*, 47(3), 193-199.
- Yu, L. L., Zhu, M., Huang, Y., Zhao, Y. M., Wen, J. J., Yang, X. J., & Wu, P. (2018). Metformin relieves acute respiratory distress syndrome by reducing miR-138 expression. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22(16), 5355-5363.
- Zhang, W. Y., Schwartz, E. A., Permana, P. A., & Reaven, P. D. (2008). Pioglitazone inhibits the expression of inflammatory cytokines from both monocytes and lymphocytes in patients with impaired glucose tolerance. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(12), 2312-2318.
- 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., & 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), 1054-1062.
- Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., Wu, M., Ventre, J., Doebber, T., Fujii, N., Musi, N., Hirshman, M. F., Goodyear, L. J., & Moller, D. E. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation*, 108(8), 1167-1174.
- Zou, Q., Zheng, S., Wang, X., Liu, S., Bao, J., Yu, F., Wu, W., Wang, X., Shen, B., Zhou, T., Zhao, Z., Wang, Y., Chen, R., Wang, W., Ma, J., Li, Y., Wu, X., Shen, W., Xie, F., ... Chen, Y. (2020). Influenza A-associated severe pneumonia in hospitalized patients: Risk factors and NAI treatments. *International Journal of Infectious Diseases*, 92, 208-213.