

KADAR GLUKOSA DARAH SEWAKTU SEBAGAI PARAMETER TINGKAT KESEMBUHAN COVID-19

Dwi Amalia Permadani, Shinta Kusumawati*, Dicky Kurniawan Tontowiputro
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dan menjadi pandemi di Indonesia pada tahun 2020. Untuk meminimalisir perburukan, perlu dilakukan pemeriksaan yang cepat dan murah, seperti *C-Reactive Protein* (CRP) dan glukosa darah sewaktu (GDS). CRP merupakan salah satu marker inflamasi pasien COVID-19, sedangkan GDS merupakan salah satu marker pemeriksaan diabetes melitus sebagai komorbiditas COVID-19. Dimana, pasien COVID-19 dengan diabetes diikuti dengan kadar CRP yang tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan *C-Reactive Protein* dan glukosa darah sewaktu terhadap lama rawat inap dan tingkat kesembuhan pasien COVID-19.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain studi observasional analitik dengan metode *cross sectional* berupa data sekunder dari rekam medis pasien COVID-19 (n=150) di RSI Universitas Islam Malang. Data dianalisis dengan uji statistik *Chi-square* dan *Coefficient Contingency* untuk mencari beda signifikan dan korelasi kadar CRP dan GDS terhadap lama rawat inap dan tingkat kesembuhan pasien COVID-19. Nilai $p < 0.05$ dianggap signifikan.

Hasil: Nilai CRP pada rawat inap ≤ 14 hari 57.11 ± 35.17 dan pada rawat inap > 14 hari 59.21 ± 36.84 ($p = 0.618$ dan $r = 0.080$), pada pasien sembuh 49.27 ± 35.28 dan pasien meninggal 65.72 ± 33.51 ($p = 0.999$ dan $r = 0.003$). Nilai GDS pada rawat inap ≤ 14 hari 198.96 ± 112.71 dan pada rawat inap > 14 hari 202.10 ± 89.96 ($p = 0.857$ dan $r = 0.045$), pada pasien sembuh 205.21 ± 89.96 dan pasien meninggal 193.39 ± 96.85 ($p = 0.019$ dan $r = 0.224$). Nilai CRP pada GDS normal 55.06 ± 37.88 , pada TGT 60.00 ± 34.83 dan pada hiperglikemia 58.35 ± 32.98 ($p = 0.509$ dan $r = 0.147$).

Kesimpulan: Kadar CRP tidak berhubungan dengan GDS, lama rawat inap dan tingkat kesembuhan, namun kadar GDS berhubungan secara signifikan dan berkorelasi rendah dengan tingkat kesembuhan pasien COVID-19.

Kata kunci: COVID-19; *C-Reactive Protein*; Glukosa Darah Sewaktu; Lama Rawat Inap; Tingkat Kesembuhan.

*Penulis Korespondensi:

Shinta Kusumawati

Jl. MT. Haryono 193 Malang City, East Java, Indonesia, 65145

e-mail : shinta@unisma.ac.id, phone : 082334734114

RANDOM BLOOD GLUCOSE LEVELS AS RECOVERY PARAMETERS OF COVID-19

Dwi Amalia Permadani, Shinta Kusumawati*, Dicky Kurniawan Tontowiputro
Faculty of Medicine, Islamic Malang University

ABSTRACT

Background: *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) is a disease caused by *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) and has become a pandemic in Indonesia in early 2020. To minimize worsening, it is necessary to carry out rapid and inexpensive tests, such as *C-Reactive Protein* (CRP) and random blood glucose (RBG). CRP is a inflammatory marker of cytokine storm markers in COVID-19, while RBG is one of the markers of diabetes mellitus as a comorbidity of COVID-19. COVID-19 patients with diabetes are followed by high levels of CRP. This study aims to determine the correlation of *C-Reactive Protein* and random blood glucose with the length of stay and recovery rates of COVID-19.

Method: This study uses an analytic observational study design with the cross sectional method in the form of secondary data from the medical records of COVID-19 (n=150) at the Hospital of Islamic Malang University. Data were analyzed by Chi-square and Coefficiency Contingency to look for significant differences and correlations between CRP and RBG levels in the length of stay and the recovery rate of COVID-19. P value < 0.05 was considered significant.

Result: CRP levels with length of stay ≤ 14 days is 57.11 ± 35.17 and in length of stay > 14 days is 59.21 ± 36.84 ($p = 0.618$ and $r = 0.080$), in recovered patients is 49.27 ± 35.28 and died patients is 65.72 ± 33.51 ($p = 0.999$ and $r = 0.003$). RBG levels with length of stay ≤ 14 days is 198.96 ± 112.71 and in length of stay > 14 days is 202.71 ± 87.72 ($p = 0.764$ and $r = 0.060$), in recovered patients is 208.00 ± 123.48 and died patients is 193.39 ± 96.85 ($p = 0.019$ and $r = 0.224$). CRP levels with RBG normal is 55.06 ± 37.88 , with TGT is 60.00 ± 34.84 and with hyperglycemia is 58.35 ± 32.98 ($p = 0.509$ and $r = 0.147$).

Conclusion: CRP levels are not associated with RBG levels, length of stay and recovery rate, but RBG levels are significantly and lowly correlated with recovery rate of COVID-19.

Keywords: COVID-19, *C-Reactive Protein*; Random Blood Glucose; Length of Stay; Recovery Rate.

*Correspondence author:

Shinta Kusumawati

Jl. MT. Haryono 193 Malang City, East Java, Indonesia, 65145

e-mail : shinta@unisma.ac.id, phone : 082334734114

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang menyerang saluran pernafasan manusia. COVID-19 pertama kali dikonfirmasi pada 69 orang di Jakarta.¹ Terhitung sampai bulan Januari 2022, peningkatan kasus COVID-19 mencapai 4.271.649 dengan *Case Fatality Rate* (CFR) sebesar 3,4%.¹ Peningkatan CFR disebabkan oleh interaksi segitiga epidemiologi (*environment*, *host* dan *agent*) berupa perilaku individu, usia, riwayat penyakit serta penularan melalui droplet dan *airborne*.² SARS-CoV-2 masuk ke dalam tubuh berikatan dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE2) dengan bantuan *Transmembrane Serine Protease 2* (TMPRSS2) menyerang sel epitel saluran nafas. Ikatan SARS-CoV-2 dengan ACE2 dapat menurunkan regulasi dari fungsi anti inflamasi.³ Inflamasi akan menginduksi aktivasi sistem imun, regulasi sel B serta meningkatkan sekresi sitokin pro-inflamasi.⁴

Peningkatan sitokin pro-inflamasi yang terjadi terus-menerus menyebabkan badai sitokin dan perburukan derajat klinis yang dapat berakhir kematian.⁵ Semakin buruk pasien, maka interval waktu perawatan yang diperlukan juga semakin lama. Interval perawatan pasien COVID-19 dibagi menjadi dua, yaitu memendek (≤ 14 hari) dan memanjang (> 14 hari).⁶ Rata-rata badai sitokin terjadi pada hari ke 6-7. Perburukan kasus COVID-19 dapat disebabkan oleh keterlambatan diagnosis. Di Amerika, 1 dari 20 orang dewasa mengalami keterlambatan diagnosis.⁷ Sehingga, untuk meminimalisir perburukan, perlu adanya pemeriksaan yang cepat dan mudah, seperti *C-Reactive Protein* (CRP) dan glukosa darah sewaktu (GDS). Kadar CRP dan GDS merupakan biomarker COVID-19 yang dapat digunakan sebagai skrining diagnosis dini untuk mengurangi mortalitas dan perburukan penyakit. Hasil swab RT-PCR yang lama (± 24 jam) memungkinkan tertundanya pengobatan, sedangkan hasil pemeriksaan CRP dapat diperoleh setelah tiga jam dari pengambilan sampel dan hasil GDS dapat diperoleh setelah beberapa menit pengambilan sampel.⁸

CRP merupakan reaktan fase akut yang diinduksi oleh IL-6 selama proses inflamasi.⁹ Pada penelitian sebelumnya, membuktikan bahwa kadar CRP berkorelasi positif terhadap COVID-19.¹⁰ Selain peningkatan mediator inflamasi, tingginya mortalitas COVID-19 juga dipengaruhi oleh komorbiditas, salah satunya diabetes melitus/DM. Diabetes Melitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia).¹¹ Hiperglikemia dan resistensi insulin meningkatkan sitokin pro-inflamasi dan stres oksidatif yang memediasi inflamasi jaringan.¹² Pasien DM yang terinfeksi SARS-CoV-2 dapat memicu kondisi stres

yang lebih tinggi dan pelepasan hormon hiperglikemik yang lebih besar sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah.¹³

Saat ini, belum ada penelitian terkait CRP dan GDS pada lama rawat inap dan tingkat kesembuhan pasien COVID-19 di RSI Universitas Islam Malang. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan guna mengetahui hubungan kadar CRP dan GDS terhadap lama rawat inap dan tingkat kesembuhan pasien COVID-19 di RSI Universitas Islam Malang.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini menggunakan studi observasional analitik dengan metode *cross sectional*. Uji secara statistik dengan metode komparasi untuk melihat apakah ada perbedaan antara hasil pemeriksaan CRP dan glukosa darah sewaktu pada lama rawat inap dan tingkat kesembuhan pasien COVID-19; dan metode korelasi untuk mencari kekuatan hubungan hasil pemeriksaan CRP dan glukosa darah sewaktu pada lama rawat inap dan tingkat kesembuhan pasien COVID-19. Penelitian ini dilakukan di RSI Universitas Islam Malang, pada bulan Januari hingga Maret 2022 dan telah disetujui Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Islam Malang dengan nomor sertifikat No.034/LE.003/1/02/2022.

TAHAPAN PENELITIAN

Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan data rekam medis pasien COVID-19 di RSI Universitas Islam Malang. Populasi penelitian adalah semua pasien COVID-19 di RSI Universitas Islam Malang terhitung dari awal bulan Maret 2020 hingga awal bulan Januari 2022, yaitu sebesar 948 data. Pengambilan sampel dipersempit dengan teknik *purposive sampling* menggunakan rumus Slovin, yaitu¹⁰:

$$n = \frac{N}{1 + N(e)^2}$$

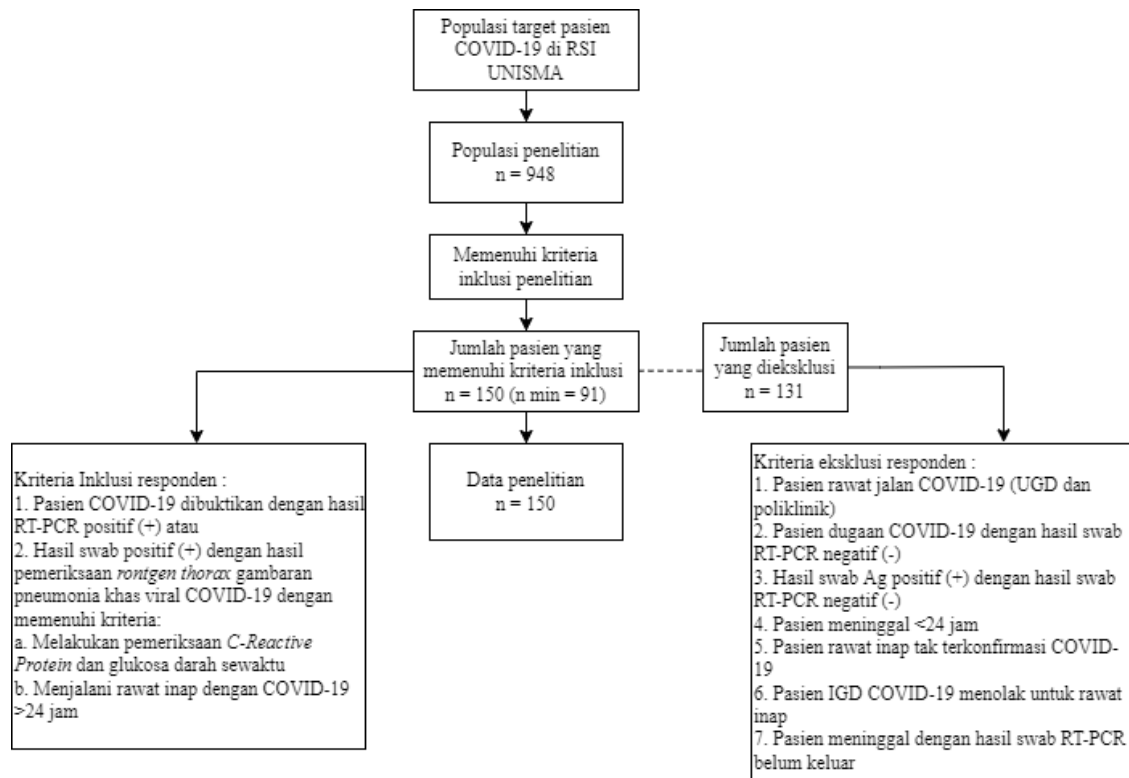
$$n = \frac{948}{1 + (948 \times (0,1)^2)}$$

$$n = 90.45$$

Dari hasil penghitungan tersebut, disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapatkan jumlah sampel untuk penelitian ini adalah 150 pasien.

Teknik Analisis Data

Penelitian menggunakan rekam medis pasien COVID-19 berupa hasil pemeriksaan CRP, GDS, lama rawat inap, tingkat kesembuhan, hasil *rontgen* toraks, swab Ag serta hasil swab RT-PCR. Kemudian, data yang ada dimasukkan dalam *Microsoft Excel* dan dilakukan analisis data dengan uji statistik *Chi-square* dan *Coefficient Contingency* untuk uji hipotesis korelasi menggunakan SPSS 25. $p < 0.05$ dianggap signifikan.



Gambar 1. Alur Penentuan Kelompok Penelitian

Keterangan: Gambar 1 menunjukkan proses penentuan responden pasien COVID-19 di RSI Universitas Islam Malang melalui kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Melalui kriteria tersebut, didapatkan 150 responden penelitian.

HASIL DAN ANALISIS DATA

Karakteristik Responden

Tabel 1. Karakteristik Resonden

No.	Kriteria Responden	Frekuensi N (%)
1.	*Usia	56.12±12.94
	12-25 tahun	1 (0.7%)
	26-45 tahun	30 (20%)
	46-65 tahun	83 (55.3%)
	>65 tahun	36 (24%)
2.	Jenis Kelamin	
	Laki-laki	79 (52.7%)
	Perempuan	71 (47.3%)
3.	Komorbidity	
	Tidak ada	42 (28%)
	Ada	108 (72%)
	Diabetes Melitus	37 (24.7%)
	Hipertensi	28 (18.7%)
	DM dan HT	31 (20.7%)
	CKD	5 (3.3%)
	CVA	1 (0.7%)
	Penyakit Lain	6 (4.0%)
4.	Jenis Perawatan	
	Non-ICU	90 (60%)
	ICU	60 (40%)
5.	Derajat Klinis	
	Ringan	67 (44.7%)
	Sedang	23 (15.3%)
	Berat	60 (40%)

Keterangan: Tabel 1 menunjukkan frekuensi dari karakteristik penelitian. *Data ditulis dalam rata-rata ± standar deviasi. DM: Diabetes Melitus; HT: Hipertensi; CVA: Cerebrovascular Accident; CKD: Chronic Kidney Disease; ICU: Intensive Care Unit.

Hasil data karakteristik responden dapat dilihat pada **Tabel 1**. Rata-rata usia pada penelitian ini yaitu 56.12 tahun yang didominasi oleh pasien dengan rentang usia 46-65 tahun. Pada data jenis kelamin, pasien laki-laki lebih banyak daripada pasien perempuan dengan jumlah sebaran 79 dan 71. Pada data komorbiditas, sebanyak 42 pasien tidak memiliki komorbiditas dan 108 pasien memiliki komorbiditas. Pada data jenis perawatan, pasien non-ICU lebih banyak dari ICU, yaitu sebesar 90 pasien. Sedangkan pada derajat klinis banyak dialami oleh pasien dengan kategori ringan, yaitu 67 pasien.

Hasil Uji Komparasi Kadar *C-Reactive Protein* Pada Lama Rawat Inap

Penilaian kadar *C-Reactive Protein* pada lama rawat inap menggunakan uji *Chi Square*. Uji komparasi ini menghasilkan nilai $p=0.618$ ($p>0.05$), sehingga tidak ada beda signifikan antara hasil pemeriksaan CRP pada lama rawat inap seperti pada **Tabel 2**. Rata-rata kadar CRP pasien dengan lama rawat inap ≤14 hari yaitu 57.11 mg/L dan >14 hari 59.21 mg/L. Persentase kadar CRP pada lama rawat inap ≤14 hari kategori normal (1.5%), sedang (3.1%) dan berat (95.4%) sedangkan kadar CRP pada lama rawat inap >14 hari kategori normal (0%), sedang (0%) dan berat (100%) seperti pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Hasil Uji *Chi-square* Kadar CRP dan GDS Pada Lama Rawat Inap dan Tingkat Kesembuhan

Variabel Penelitian		Lama Rawat Inap		P	Tingkat Kesembuhan		P
		Memendek (≤ 14 hari)	Memanjang (> 14 hari)		Sembuh	Meninggal	
C- Reactive Protein	*Rata-rata	57.11 $\pm$ 35.17	59.21 $\pm$ 36.84	0.618	49.27 $\pm$ 35.28	65.72 $\pm$ 33.51	0.999
	Normal	2 (1.5%)	0 (0%)		1 (1.3%)	1 (1.4%)	
	Sedang	4 (3.1%)	0 (0%)		2 (2.6%)	2 (2.7%)	
	Berat	124 (95.4%)	20 (100%)		73 (96.1%)	71 (95.9%)	
Glukosa Darah Sewaktu	*Rata-rata	198.96 $\pm$ 112.71	202.10 $\pm$ 89.96	0.857	205.21 $\pm$ 89.96	193.39 $\pm$ 96.85	0.019
	Normal	54 (41.5%)	7 (35%)		35 (46.1%)	26 (35.1%)	
	IGT	29 (22.3%)	5 (25%)		10 (13.2%)	24 (32.4%)	
	Hiperglikemia	47 (36.2%)	8 (40%)		31 (40.8%)	24 (32.4%)	

Keterangan: Tabel 2 menunjukkan hasil uji statistik menggunakan *Chi-square*. *Data ditulis dalam rata-rata $\pm$ standar deviasi. $p < 0.05$ dianggap signifikan.

Tabel 3. Hasil Uji *Chi-square* Kadar CRP Pada GDS

Variabel Penelitian		Glukosa Darah Sewaktu			P
		Normal	Impaired Glucose Tolerance	Hiperglikemia	
C- Reactive Protein	*Rata-rata	55.06 $\pm$ 37.88	60.00 $\pm$ 34.83	58.35 $\pm$ 32.98	0.509
	Normal	1 (1.6%)	0 (0%)	1 (1.8%)	
	Sedang	3 (4.9%)	1 (2.9%)	0 (0%)	
	Berat	57 (93.4%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)	

Keterangan: Tabel 3 menunjukkan hasil uji statistik menggunakan *Chi-square*. *Data ditulis dalam rata-rata $\pm$ standar deviasi. $p < 0.05$ dianggap signifikan.

Hasil Uji Komparasi Kadar C-Reactive Protein Pada Tingkat Kesembuhan

Penilaian kadar C-Reactive Protein pada tingkat kesembuhan menggunakan uji *Chi-square*. Uji komparasi ini menghasilkan nilai $p=0.999$ ($p>0.05$), sehingga tidak ada beda signifikan antara hasil pemeriksaan CRP pada keadaan sembuh dan meninggal seperti pada **Tabel 2**. Rata-rata kadar CRP pasien sembuh yaitu 49.27 mg/L dan meninggal 65.72 mg/L. Persentase kadar CRP pada lama pasien sembuh kategori normal (1.3%), sedang (2.6%) dan berat (96.1%) sedangkan kadar CRP pada pasien meninggal kategori normal (1.4%), sedang (2.7%) dan berat (95.9%) seperti pada **Tabel 2**.

Hasil Uji Komparasi Kadar Glukosa Darah Sewaktu Pada Lama Rawat Inap

Penilaian kadar glukosa darah sewaktu pada lama rawat inap menggunakan uji *Chi Square*. Uji komparasi ini menghasilkan nilai $p=0.857$ ($p>0.05$), sehingga tidak ada beda signifikan antara hasil pemeriksaan GDS pada lama rawat inap ≤ 14 hari dan > 14 hari seperti pada **Tabel 2**. Rata-rata kadar GDS pasien dengan lama rawat inap ≤ 14 hari yaitu 198.96 mg/dL dan > 14 hari 202.10 mg/dL. Persentase kadar GDS lama rawat inap ≤ 14 hari kategori normal (41.5%), sedang (22.3%) dan berat (36.2%) sedangkan kadar GDS pada lama rawat inap > 14 hari kategori normal (35%), sedang (25%) dan berat (40%) seperti pada **Tabel 2**.

Hasil Uji Komparasi Kadar Glukosa Darah Sewaktu Pada Tingkat Kesembuhan

Penilaian kadar glukosa darah sewaktu pada tingkat kesembuhan menggunakan uji *Chi-square*. Pada penelitian ini didapatkan nilai $p=0.019$ ($p<0.05$), sehingga terdapat beda signifikan antara hasil pemeriksaan GDS pada pasien sembuh dan meninggal seperti pada **Tabel 2**. Rata-rata kadar GDS pada pasien sembuh yaitu 205.21 mg/dL, sedangkan pada pasien meninggal sebesar 193.39 mg/dL. Persentase kadar GDS pada pasien sembuh kategori normal, Impaired Glucose Test (IGT) dan hiperglikemia secara urut adalah 46.1%, 13.2% dan 40.8%, sedangkan pada pasien meninggal kategori normal adalah 35.1%, kategori IGT dan hiperglikemia adalah 32.4% seperti pada **Tabel 2**.

Hasil Uji Komparasi Kadar C-Reactive Protein Pada Glukosa Darah Sewaktu

Penilaian kadar C-Reactive Protein pada glukosa darah sewaktu menggunakan uji *Chi-square*. Uji komparasi ini menghasilkan nilai $p=0.509$ ($p>0.05$), sehingga tidak ada beda signifikan antara hasil pemeriksaan CRP pada GDS seperti pada **Tabel 3**. Rata-rata kadar CRP pasien dengan glukosa darah sewaktu normal adalah 55.6 mg/L, sedang 60.00 mg/L dan berat 48.35 mg/L seperti pada **Tabel 3**.

Hasil Uji Korelasi Kadar C-Reactive Protein Pada Lama Rawat Inap

Uji korelasi kadar C-Reactive Protein pada lama rawat inap menggunakan uji *Contingency Coefficient* seperti pada **Tabel 4**. Pada uji korelasi tersebut, didapatkan nilai $p>0.05$, menunjukkan tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kadar CRP dengan lama rawat inap

pasien COVID-19. Sedangkan untuk nilai $r=0.080$, menunjukkan korelasi sangat rendah.

Tabel 4. Hasil Uji Contingency Coefficient Kadar CRP dan GDS Pada Lama Rawat Inap dan Tingkat Kesembuhan

		Lama Rawat Inap (n=151)	Tingkat Kesembuhan (n=151)
C-Reactive Protein	Correlation	0.080	0.003
	Approx. Sig.	0.618	0.999
Glukosa Darah Sewaktu	Correlation	0.045	0.224
	Approx. Sig.	0.857	0.019

Keterangan: Tabel 4 menunjukkan hasil korelasi menggunakan uji Contingency Coefficient. $p < 0.05$ dianggap signifikan.

Hasil Uji Korelasi Kadar C-Reactive Protein Pada Tingkat Kesembuhan

Uji korelasi kadar C-Reactive Protein pada tingkat kesembuhan menggunakan uji Contingency Coefficient seperti pada Tabel 4. Hasil dari uji korelasi tersebut didapatkan nilai $p > 0.05$, menunjukkan tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kadar CRP dengan tingkat kesembuhan pasien COVID-19. Hasil uji korelasi memiliki nilai $r=0.003$, yang menunjukkan korelasi sangat rendah.

Hasil Uji Korelasi Kadar Glukosa Darah Sewaktu Pada Lama Rawat Inap

Uji korelasi antara kadar glukosa darah sewaktu dan lama rawat inap menggunakan uji Contingency Coefficient. Hasil dari uji korelasi tersebut didapatkan nilai $p > 0.05$ yang menunjukkan tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kadar GDS pada lama rawat inap seperti pada Tabel 4. Hasil uji korelasi tersebut memiliki nilai $r=0.045$, menunjukkan korelasi sangat rendah.

Hasil Uji Korelasi Kadar Glukosa Darah Sewaktu Pada Tingkat Kesembuhan

Uji korelasi antara kadar GDS dan tingkat kesembuhan menggunakan uji Contingency Coefficient. Hasil dari uji korelasi tersebut didapatkan $p < 0.05$ yang menunjukkan terdapat korelasi yang signifikan antara kadar GDS pada tingkat kesembuhan pasien COVID-19. Berdasarkan Tabel 4, hasil uji korelasi memiliki nilai $r=0.224$, menunjukkan korelasi rendah.

Tabel 5. Hasil Uji Contingency Coefficient Kadar C-Reactive Protein Pada Glukosa Darah Sewaktu

		Glukosa Darah Sewaktu
C-Reactive Protein	Correlation	0.147
	Approx. Sig.	0.509

Keterangan: Tabel 5 menunjukkan hasil korelasi menggunakan uji Contingency Coefficient. $p < 0.05$ dianggap signifikan.

Hasil Uji Korelasi Kadar C-Reactive Protein Pada Glukosa Darah Sewaktu

Uji korelasi antara kadar CRP dan GDS menggunakan uji Contingency Coefficient. Hasil dari uji korelasi tersebut didapatkan $p > 0.05$ yang menunjukkan tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kadar CRP pada kadar GDS seperti Tabel 4. Hasil uji korelasi tersebut memiliki nilai $r=0.147$, menunjukkan korelasi sangat rendah sekali.

PEMBAHASAN

Peran Karakteristik Responden Pada Kejadian COVID-19

Karakteristik usia responden pada penelitian ini didapatkan rata-rata sebesar 56.12 tahun, serupa dengan studi yang dilakukan terhadap 40 pasien COVID-19 di Manado dengan rata-rata usia 54.5 tahun.¹⁴ Data ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya, bahwa usia lanjut (lansia) berkorelasi secara signifikan terhadap kejadian COVID-19.¹⁵ Data ini selaras dengan penelitian lain yang menyatakan, bahwa pasien usia >50 tahun termasuk usia rentan terinfeksi SARS-CoV-2 sehingga terjadi peningkatan prevalensi.¹⁶ Pada penelitian ini, didominasi oleh pasien COVID-19 dengan rentang usia 46 – 65 tahun dengan persentase 55.3%. Hal ini terjadi karena saat usia lanjut, tubuh memiliki kecenderungan dalam hal penurunan imunitas alamiah sehingga rawan terinfeksi berbagai penyakit, termasuk COVID-19.¹⁵

Karakteristik jenis kelamin pada penelitian ini menunjukkan hasil bahwa pasien laki-laki lebih banyak dari pasien perempuan dengan jumlah sebanyak 79 orang (52.7%). Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa laki-laki memiliki peluang 28% lebih beresiko terinfeksi COVID-19 daripada perempuan. Hasil tersebut juga selaras dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa subjek laki-laki lebih tinggi dari perempuan, yaitu 57.5% dibanding 42.5%.¹⁴ Penelitian di Tangerang juga menunjukkan hasil bahwa laki-laki lebih banyak dari perempuan, yaitu 35.2% dan 12.5%.¹⁷ Hal ini dapat terjadi karena laki-laki memiliki ekspresi ACE2 lebih tinggi terkait dengan hormon seksual yang dimiliki. Ekspresi ACE2 dikode oleh gen yang memiliki kromosom X, laki-laki merupakan homozigot sedangkan perempuan heterozigot. Sehingga, berpotensi untuk meningkatkan ekspresor ACE2.¹⁸

Karakteristik komorbiditas pada penelitian ini menunjukkan hasil bahwa pasien yang mengalami COVID-19 memiliki beberapa komorbiditas, seperti diabetes melitus (24.7%), hipertensi (18.7%), CKD (3.3%), CVA (0.7%) dan penyakit lain (4.0%). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa komorbiditas merupakan salah satu faktor resiko perburukan pada pasien COVID-19, terutama hipertensi dan diabetes.¹⁹ Hasil pada penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ejaz *et al.* (2020), bahwa prevalensi komorbiditas diabetes lebih banyak diderita oleh pasien COVID-19.²⁰ Studi lain juga menyebutkan bahwa pasien diabetes rentan terhadap

infeksi SARS-CoV-2 karena peningkatan ekspresi reseptor ACE2 pada paru-paru pasien DM diregulasi oleh insulin.²¹

Responden pada penelitian ini terbagi menjadi tiga derajat klinis, yaitu ringan (44.7%), sedang (15.3%) dan berat (40%) yang dikelompokkan berdasarkan gejala, saturasi oksigen, ada tidaknya tanda pneumonia serta keadaan sepsis, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) maupun keadaan lain yang membutuhkan alat bantu pernafasan.²² Derajat klinis ini berpengaruh terhadap jenis perawatan pasien COVID-19. Pada penelitian ini, jumlah pasien yang dirawat di ruang non-ICU lebih banyak dari ruang ICU, yaitu 90 pasien (60%). Faktor yang diduga dapat mempengaruhi perawatan non-ICU adalah usia muda dan tidak memiliki komorbiditas. Hal ini diperkuat oleh penelitian yang menyatakan bahwa pasien COVID-19 pada usia produktif memperlihatkan ekspresi gen ACE2 yang lebih rendah pada epitel saluran nafas sehingga berpeluang untuk pasien mengalami derajat klinis ringan.²³ Pasien dengan derajat ringan-sedang cenderung dirawat di ruang non-ICU karena tidak didapatkan tanda-tanda klinis pneumonia berat sehingga tidak memerlukan alat bantu nafas seperti ventilasi mekanik.²²

Peran Kadar C-Reactive Protein Pada Lama Rawat Inap

Penelitian kadar CRP pada lama rawat inap menunjukkan bahwa CRP kategori berat banyak diderita pada pasien dengan lama rawat inap ≤ 14 hari. Hal ini dapat terjadi karena CRP berperan dalam respon imun melawan infeksi, dimana dalam penelitian ini CRP didapatkan mengalami kenaikan yang menunjukkan adanya proses inflamasi selama pasien terinfeksi SARS-CoV-2.²⁴ Hasil analisis statistik *Chi-square* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hal tersebut berarti bahwa, kadar CRP tidak berpengaruh pada lama rawat inap pasien COVID-19. Data tersebut bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan, bahwa kadar CRP plasma yang tinggi berkorelasi dengan durasi perawatan yang tinggi.²⁵ Penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat juga menyatakan bahwa CRP berpengaruh pada lama rawat inap atau *Length of Stay* (LOS) dengan hasil nilai signifikansi $p < 0.001$.²⁶ Pada penelitian lain, nilai median CRP selama rawat inap dan perubahan CRP selama tujuh hari pertama rawat inap tidak hanya digunakan sebagai prediktor mortalitas, tetapi juga berkorelasi pada lama perawatan di rumah sakit, termasuk ruang ICU.²⁷ Hal ini didukung oleh hasil pada penelitian ini yang menunjukkan bahwa pasien yang menerima perawatan non-ICU lebih banyak dari perawatan ICU, yaitu sebesar 60%.

CRP merupakan salah satu protein fase akut dan memiliki kadar yang rendah di dalam tubuh. CRP akan mengalami perubahan konsentrasi oleh adanya proses inflamasi, yaitu mekanisme tubuh untuk mempertahankan diri dari benda asing, misalnya virus. Adanya rangsangan inflamasi, membuat tubuh

memproduksi sitokin inflamasi berlebihan sehingga CRP meningkat secara cepat dan mencapai puncak setelah 2–3 hari. Namun, apabila tidak terjadi stimulus inflamasi, kadar CRP di dalam tubuh akan menurun dengan waktu paruh 18 jam. Pada pasien COVID-19, terjadi penularan virus yang menyerang saluran nafas. Pasien dengan keadaan imun lemah akan mudah mengalami perburukan yang menyebabkan sindroma gangguan pernafasan akut dan dapat meluas menjadi kegagalan fungsi organ.¹⁰ Oleh karena itu, CRP digunakan sebagai diagnosa dini untuk mengetahui tingkat keparahan COVID-19 yang berkorelasi dengan keparahan dan lama rawat inap pasien di rumah sakit.

Pada penelitian ini menunjukkan hasil bahwa kadar CRP pada lama rawat inap tidak sesuai dengan teori dapat disebabkan oleh kadar CRP meningkat dalam waktu 24 – 72 jam setelah terinduksi rangsangan dan akan menurun secara eksponensial selama 18 – 20 jam setelah resolusi.²⁷ Dalam penelitian ini, pemeriksaan CRP dilakukan 1-3 hari awal masuk rumah sakit dan tidak dilakukan pengulangan. Sehingga peneliti tidak mengetahui apakah kadar CRP secara simultan dan konstan meningkat selama rawat inap atau mengalami penurunan diakhir rawat inap. Beberapa faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar CRP adalah jenis kelamin, berat badan, merokok dan obat-obatan (NSAID, aspirin dan steroid).²⁸ Pada penelitian ini, tidak semua data mengenai berat badan dan riwayat merokok dicantumkan, sehingga analisis terhadap beberapa faktor tersebut tidak dapat dilakukan. Berdasarkan jenis perawatan, pasien COVID-19 banyak yang menerima perawatan non-ICU, artinya pasien tersebut tidak memerlukan alat bantu pernafasan meskipun memiliki kadar CRP yang tinggi. Selain itu, alasan lain yang membuat penelitian ini tidak sesuai dengan teori adalah sampel yang digunakan terlalu sedikit jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya, yaitu sebanyak 541 subjek sehingga sampel yang digunakan kurang mewakili populasi.²⁶ Selain itu, hasil swab RT-PCR di RSI Universitas Islam Malang harus dilakukan rujuk terlebih dahulu, sehingga menambah durasi lama rawat inap.

Peran Kadar C-Reactive Protein Pada Tingkat Kesembuhan

Berdasarkan **Tabel 2** nilai rata-rata kadar *C-Reactive Protein* pada pasien meninggal lebih besar dibanding pasien sembuh. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar CRP meningkat secara linier selama minggu pertama rawat inap dan memuncak pada hari ke 5, sedangkan pada pasien sembuh kadar CRP yang memuncak lebih rendah dan menurun lebih awal dibanding pasien meninggal.²⁷ Pada penelitian ini, didapatkan rata-rata kadar CRP pada pasien meninggal sebesar 65.72 mg/L, sedangkan rata-rata kadar CRP pada pasien sembuh sebesar 49.27 mg/L. Penelitian ini selaras dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa kadar CRP pasien meninggal memiliki nilai yang lebih tinggi dibanding pasien sembuh.²⁹

Hasil analisis statistik *Chi-square* antara kadar CRP pada tingkat kesembuhan didapatkan tidak adanya perbedaan yang signifikan. Hal tersebut menunjukkan bahwa kadar CRP tidak berpengaruh pada keadaan sembuh dan meninggal pasien COVID-19. Hal ini terjadi karena pada penelitian ini, pasien sembuh dan meninggal sama-sama memiliki rata-rata kadar CRP yang meningkat (>3 mg/L). Artinya, sebagian besar pasien COVID-19 mengalami proses inflamasi dan memperlihatkan kerusakan jaringan yang luas. Sedangkan pasien yang memiliki kadar CRP rendah (≤ 3 mg/L) mengartikan bahwa pasien tersebut belum mengalami atau bahkan tidak mengalami proses inflamasi yang bermakna di dalam tubuhnya.¹⁰ Penelitian ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh *Stringer et.al* (2021) yang menyatakan bahwa pasien COVID-19 yang meninggal cenderung memiliki kadar CRP meningkat, yaitu ≥ 40 mg/L.³⁰ Namun, penelitian ini bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar CRP berkorelasi dengan lesi paru saat awal infeksi COVID-19. Kadar CRP juga mencerminkan tingkat keparahan penyakit, sehingga perlu digunakan untuk penentuan diagnosa dini.³¹ Penelitian ini juga berlawanan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wardika dan Sikesa yang menyatakan bahwa peningkatan kadar CRP saat awal masuk rumah sakit berkorelasi pada peningkatan mortalitas dan keparahan penyakit saat awal rawat inap.⁵ Penelitian lain oleh Esposito juga menyatakan bahwa peningkatan CRP memiliki korelasi yang signifikan terhadap mortalitas.³²

Inflamasi berlebihan yang terjadi pada pasien COVID-19 dianggap sebagai penyebab utama keparahan dan kematian.³³ Proses badai sitokin dapat memicu pneumonia COVID-19, sehingga kasus kematian COVID-19 meningkat. CRP merupakan salah satu marker inflamasi yang dapat digunakan sebagai deteksi awal adanya peradangan. Hal ini disebabkan karena sitokin inflamasi (IL-6 dan TNF- α) memicu hepatitis untuk menyekresi CRP. CRP merupakan biomarker inflamasi yang berkorelasi kuat terhadap COVID-19 dan meningkat selama awal peradangan.³³ Sebuah penelitian retrospektif menunjukkan bahwa terjadi peningkatan protein fase akut seperti CRP, prokalsitonin dan IL-16 pada pasien meninggal dan terjadi penurunan atau normal pada pasien sembuh. Secara teori, CRP berperan penting dalam respon inflamasi dan dapat digunakan sebagai diagnosa awal tingkat keparahan COVID-19.³³

Hasil uji statistik *Chi-square* kadar CRP terhadap tingkat kesembuhan pada penelitian ini tidak sesuai dengan teori dikarenakan CRP bukan merupakan satu-satunya pemeriksaan pada pasien sembuh dan meninggal. Salah satu penyebab keparahan dan mortalitas pasien COVID-19 adalah komorbiditas, seperti diabetes, hipertensi, CKD, CVA dan lainnya.³⁴ Pada penelitian ini, pasien banyak memiliki komorbiditas DM (24.5%) dan hipertensi (18.5%). Selain komorbiditas, pemeriksaan marker inflamasi lain juga harus dilakukan, seperti misalnya D-dimer untuk

melihat ada tidaknya pembekuan darah yang nantinya mengarah pada keadaan komplikasi penyakit.³⁵ Selain D-dimer, pemeriksaan marker lain yang mungkin dapat dilakukan adalah IL-1 dan IL-6. Sesuai dengan penelitian sebelumnya, IL-1 dan IL-6 dapat memprediksi tingkat kesembuhan pasien COVID-19 melalui blokade IL-1 dan IL-6.³⁶ Dalam penelitian ini, rentang yang dibentuk oleh kadar CRP kategori berat sangat lebar, yaitu 3.1 – 116.80 mg/L sehingga terjadi bias yang tinggi.

Peran Kadar Glukosa Darah Sewaktu Pada Lama Rawat Inap

Hasil analisis statistik *Chi-square* antara kadar GDS pada lama rawat inap menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hal tersebut menunjukkan bahwa kadar GDS tidak berpengaruh pada lama rawat inap pasien COVID-19. Hal ini dikarenakan pada penelitian ini menggunakan data kadar glukosa darah sewaktu yang diambil saat awal pasien masuk rumah sakit tanpa melihat pemeriksaan akhirnya. Seperti yang telah disajikan pada **Tabel 2**, kadar glukosa pada pasien COVID-19 didominasi oleh pasien yang memiliki kadar glukosa darah sewaktu normal, yaitu sebesar 41.5%. Data ini bertentangan dengan sebuah laporan kasus yang menyatakan, bahwa setelah adanya intervensi dari rumah sakit, glukosa darah secara bertahap menjadi stabil dan pasien keluar rumah sakit setelah 20 hari dirawat.³⁷ Penelitian lain juga menyebutkan bahwa pasien dengan komorbiditas diabetes memiliki LOS lebih lama daripada pasien tanpa komorbiditas diabetes.³⁸

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia).¹¹ Hiperglikemia dan resistensi insulin meningkatkan sitokin pro-inflamasi dan stress oksidatif yang memediasi inflamasi jaringan. Infeksi dapat berpengaruh terhadap pengendalian glukosa darah. Kadar glukosa darah yang tinggi meningkatkan perburukan pada infeksi, apabila terjadi secara terus-menerus akan memicu terjadinya inflamasi. DM merupakan salah satu faktor resiko terhadap keparahan COVID-19. Pasien dengan diabetes yang berusia lanjut, kadar glukosa darah tidak terkontrol dan adanya komplikasi diabetes berkaitan dengan prognosis COVID-19 yang buruk.³⁹

Hasil penelitian kadar GDS pada lama rawat inap tidak sesuai dengan teori dikarenakan tidak semua pasien dengan GDS tinggi memiliki riwayat atau sedang mengalami diabetes melitus. Diabetes memiliki beberapa kriteria diagnosis, seperti temuan klinis dan hasil laboratorium pasien. Temuan klinis berupa poliuri, polifagi, polidipsi dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya,⁴⁰ sedangkan untuk hasil laboratorium pasien diabetes melitus harus memperlihatkan hasil berupa HbA1c dan kadar glukosa darah yang mengalami peningkatan.⁴⁰ Nilai normal HbA1c adalah $\geq 6.5\%$ dan nilai normal glukosa darah adalah <200 mg/dL.⁴⁰ Pada penelitian ini, tidak semua responden melakukan pemeriksaan HbA1c, sehingga

tidak bisa dipastikan apakah responden menderita diabetes atau sekedar mengalami kenaikan glukosa darah akibat infeksi SARS-CoV-2. Pada penelitian ini, GDS tidak mencerminkan prognosis lama rawat inap oleh karena tidak semua pasien hiperglikemia dapat mencapai normoglikemia dalam waktu yang sama, sehingga perlu dilakukan standarisasi waktu kendali glukosa. Jika dilihat pada rata-rata kadar GDS pada lama rawat ≤ 14 hari dan >14 hari, keduanya tidak memiliki selisih yang tinggi.

Peran Kadar Glukosa Darah Sewaktu Pada Tingkat Kesembuhan

Hasil analisis dengan uji statistik *Chi-square* antara kadar GDS pada tingkat kesembuhan (sembuh dan meninggal) menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan dengan korelasi rendah. Hal tersebut menunjukkan bahwa kadar GDS berhubungan pada tingkat kesembuhan pasien COVID-19. Penelitian ini sejalan dengan penelitian di China yang menemukan bahwa kadar glukosa yang tinggi saat masuk mempengaruhi mortalitas pada pasien COVID-19 tanpa diabetes melitus.⁴¹ Sebuah penelitian pada salah satu rumah sakit di Bandung menyebutkan bahwa jenis kelamin, usia, BMI, RR, SaO₂, platelet, glukosa darah sewaktu dan lama rawat inap memiliki korelasi yang signifikan pada tingkat kesembuhan (khususnya kematian).⁴² Menurut *American Association of Diabetes* (ADA), kelompok terkontrol memiliki nilai glukosa yang lebih baik (<200 mg/dL) daripada kelompok tidak terkontrol (>200 mg/dL), hal ini diperkuat oleh hasil pada penelitian ini yang menunjukkan kadar GDS pada pasien sembuh dialami oleh 35 pasien yang memiliki kadar GDS normal (80-140 mg/dL).⁴³

Peningkatan kadar glukosa darah pada saat awal masuk rumah sakit memiliki peran yang penting terhadap *output* pasien. Hiperglikemia meningkatkan pengikatan SARS-CoV-2 ke jaringan melalui glikolisasi ACE2 yang menyebabkan *viral load*. Hiperglikemia juga menyebabkan peningkatan sitokin inflamasi, jika terjadi secara simultan berpotensi mengalami badai sitokin serta kegagalan multiorgan. Dalam sel asinar dan pulau langerhans, ACE2 juga turut di ekspresikan. Sehingga, jika terjadi gangguan di pulau langerhans menyebabkan peningkatan kadar glukosa dan tekanan darah.⁴² Prevalensi DM sebagai komorbiditas COVID-19 mencapai 41,75%.⁴⁴ Hal ini karena peningkatan resiko perburukan dan kematian terjadi 2 kali lipat pada pasien COVID-19 dengan DM. Kontrol hiperglikemia diperlukan untuk mengurangi resiko komplikasi serta mengurangi peningkatan resiko keparahan.

Peran C-Reactive Protein Pada Glukosa Darah Sewaktu

Hasil analisis dengan uji statistik *Chi-square* antara kadar CRP terhadap kadar GDS menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hal tersebut menunjukkan bahwa kadar CRP tidak berhubungan terhadap kadar GDS pada pasien COVID-19. Hal ini

bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar CRP dan GDS berkorelasi kuat sebagai prediktor klinis COVID-19.⁴⁵ Penelitian oleh Ghahmarani *et al* juga menyatakan bahwa pemeriksaan fungsi hati dan ginjal, penanda inflamasi, elektrolit dan glukosa darah berhubungan dengan kasus *severe* dan *non-severe* COVID-19.⁴⁶

Individu dengan diabetes memiliki nilai CRP yang lebih tinggi serta berhubungan dengan obesitas.⁴⁷ Obesitas merupakan suatu kondisi dimana tubuh memiliki lemak berlebih.⁴⁸ Obesitas mempengaruhi respon sel β -pankreas sehingga glukosa darah menurun.⁴⁸ Peningkatan resistensi insulin akibat obesitas dapat menghambat ambilan glukosa ke dalam otot dan sel adiposit sehingga glukosa dalam darah meningkat (hiperglikemia).⁴⁸ Hiperglikemia termasuk dalam kategori peradangan kronis. Sesuai dengan penelitian oleh Haque dkk yang menyebutkan bahwa, inflamasi pada pasien dengan diabetes memiliki nilai 3 kali lebih tinggi daripada pasien normal.⁴⁹ penelitian lain juga menyebutkan bahwa, kadar CRP lebih tinggi pada individu dengan gangguan toleransi glukosa dan diabetes.⁴⁹ Tingginya CRP pada penderita obesitas terjadi akibat peningkatan sekresi IL-6 dan TNF- α yang menginduksi peradangan kronis.⁴⁷

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu berhubungan dan berkorelasi rendah dengan tingkat kesembuhan pasien COVID-19 di RSI Universitas Islam Malang.

SARAN

Berdasarkan penelitian ini, maka saran peneliti guna pengembangan penelitian lanjutan adalah:

1. Melakukan penelitian lanjutan menggunakan desain *double blind* RCT yang berskala besar dengan menambah jumlah sampel dan memperkecil *Standart Error* (SE).
2. Perlu dilakukan pemeriksaan kadar CRP sebagai baku standar pada seluruh pasien terkonfirmasi COVID-19.
3. Melakukan pemeriksaan biomarker lain seperti HbA1c, D-dimer, GD1, GD2, IL-1 dan IL-6 guna mendapatkan tatalaksana yang lebih baik.
4. Melakukan pemeriksaan Swab RT-PCR di internal RS sehingga tidak terjadi penumpukan dan antrean yang tinggi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dan Rio Risandiansyah, S.Ked., MP., PhD sebagai *peer reviewer*.

DAFTAR PUSTAKA

1. PHEOC Kemenkes RI. *Infeksi Emerging*. 2021;(№01):165-172. doi:10.37882/2223-2966.2021.01.19
2. Susanto N. Perbedaan Kasus Covid-19 pada Masa Lockdown dan New Normal di Indonesia. *J Kesehatan Vokasional*. 2021;6(3):182. doi:10.22146/jkesvo.62889
3. Azer SA. COVID-19: Pathophysiology, Diagnosis, Complications and Investigational Therapeutics. *New Microbes New Infect*. 2020;37(M):100738. doi:10.1016/j.nmni.2020.100738
4. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus Infections and Immune Responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-432. doi:10.1002/jmv.25685
5. Wardika IK, Sikesa IGPH. Pengukuran Interleukin-6 (IL-6), C-Reactive Protein (CRP) dan D-Dimer Sebagai Prediktor Prognosis pada Pasien COVID-19 Gejala Berat: Sebuah Tinjauan Pustaka. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(3):901. doi:10.15562/ism.v12i3.1158
6. Pillai J, Mistry PPK, Le Roux DA, et al. Laboratory Parameters Associated with Prolonged Hospital Length of Stay in COVID-19 Patients in Johannesburg, South Africa. *South African Med J*. 2022;112(3):201-208. doi:10.7196/SAMJ.2022.v112i3.16215
7. Muhrer JC. Risk of Misdiagnosis and Delayed Diagnosis with COVID-19. *Nurse Pract*. 2021;46(2):44-49. doi:10.1097/01.NPR.0000731572.91985.98
8. El Hage J, Gravitt P, Ravel J, Lahrichi N, Gralla E. Supporting Scale-up of COVID-19 RT-PCR Testing Processes With Discrete Event Simulation. *PLoS One*. 2021;16(7 July):1-19. doi:10.1371/journal.pone.0255214
9. Nehring S, Gosset D, Savinel P, Devulder B, Delcambre B. C reactive protein. *Sem Hop Paris*. 2021;65(5):237-244.
10. Saputro TA, Purwaningsih NV, Watoyani T. Correlation between Corona Viruses Disease (Covid-19) and C-Reactive Protein (CRP) in Patients at Haji Hospital Surabaya Reactive Protein (CRP) Pada Pasien Di Rumah Sakit. 2022;5(1). doi:10.21070/medicr.v5i1.1631
11. Sapra A. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2020;37(SUPPL.1):81-90. doi:10.2337/dc14-S081
12. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and Diabetes: Knowledge in Progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142
13. Lestari N, Ichsan B. 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*. 2020;13(1):83-94. doi:10.23917/biomedika.v13i1.13544
14. Berhandus C, Ongkowijaya JA, Pandelaki K. Hubungan Kadar Vitamin D dan Kadar C-Reactive Protein dengan Klinis Pasien Coronavirus Disease 2019. *e-CliniC*. 2021;9(2):370. doi:10.35790/ecl.v9i2.33043
15. Putri, Putra, Mariko. Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 di Sumatera barat. *Hub Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 di Sumatera barat*. 2021;44(2):104-111.
16. Ghisolfi S, Almås I, Sandefur JC, von Carnap T, Heitner J, Bold T. Predicted COVID-19 Fatality Rates Based on Age, Sex, Comorbidities and Health System Capacity. *BMJ Glob Heal*. 2020;5(9):1-8. doi:10.1136/bmjgh-2020-003094
17. Martini M, Mendrofa HK. Hubungan Usia dan Jenis Kelamin Dengan Penderita Covid-19 Di Rumah Sakit Aminah Kota Tangerang. *MAHESA Malahayati Heal Student J*. 2021;1(4):411-416. doi:10.33024/mahesa.v1i4.5188
18. Ayuni AD. Gambaran Manifestasi Klinis Corona Virus Disease 19 Literature Review. Published online 2021:1-64.
19. Senewe FP, Pracoyo NE, Marina R, Letelay AM. Pengaruh Penyakit Penyerta / Komorbid Dan Karakteristik Individu Dengan Kejadian Covid-19 Di Kota Bogor Tahun 2020. *J Ekol Kesehat*. 2021;20(2):69-79.
20. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and Comorbidities: Deleterious Impact on Infected Patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833-1839. doi:10.1016/j.jiph.2020.07.014
21. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 Pandemic, Coronaviruses and Diabetes Mellitus. *Am J Physiol Metab*. 2020;318(5):E736-E741. doi:10.1152/ajpendo.00124.2020
22. Burhan E, Dwi Santoso A, Ginanjar E. *Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4;* 2022.
23. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirolgy*. 2021;64(1):36-47. doi:10.1159/000512592
24. Mus R, Thaslika T, Abbas M, Sunaidi Y. Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19. *J Kesehatan Vokasional*. 2021;5(4):242. doi:10.22146/jkesvo.58741
25. Microbiol C, Chen W, Zheng KI, et al. Plasma CRP Level is Positively Associated with The Severity of COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. Published online 2020:1-7. doi:10.1186/s12941-020-00362-2
26. Lentner J, Iii OMS, Adams T, et al. C-Reactive

- Protein Levels Associated With COVID-19 Outcomes In The United States. 2021;121(12):869-873.
27. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, Id DA. C-Reactive Protein As a Prognostic Indicator in Hospitalized Patients with COVID-19. Published online 2020;1-10. doi:10.1371/journal.pone.0242400
 28. Encyclopedia S. C-Reactive Protein (Blood). Published online 2018;1-4.
 29. Fazal M. C-Reactive Protein a Promising Biomarker of COVID-19 Severity. 2021;53(3):201-207.
 30. Stringer D, Braude P, Myint PK, et al. The Role of C-Reactive Protein as a Prognostic Marker in COVID-19. *Int J Epidemiol.* 2021;50(2):420-429. doi:10.1093/ije/dyab012
 31. Wang L. C-Reactive Protein Levels in the Early Stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):332-334. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.007
 32. Esposito F, Matthes H, Schad F. Seven COVID-19 Patients Treated with C-Reactive Protein (CRP) Apheresis. Published online 2022.
 33. Luan Y, Yin C, Yao Y. Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections. 2021;12(August):1-10. doi:10.3389/fimmu.2021.720363
 34. Hikmawati I, Setiyabudi R. Hypertension and Diabetes Mellitus As Covid-19 Comorbidities in Indonesia. *Pros Semin Nas Lppm Ump.* 2020;0(0):95-100.
 35. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. *Ann Lab Med.* 2021;41(6):540-548. doi:10.3343/alm.2021.41.6.540
 36. Della-Torre E, Lanzillotta M, Campochiaro C, et al. Respiratory Impairment Predicts Response to IL-1 and IL-6 Blockade in COVID-19 Patients With Severe Pneumonia and Hyper-Inflammation. *Front Immunol.* 2021;12(April):1-10. doi:10.3389/fimmu.2021.675678
 37. Hu R, Gao H, Huang D, et al. Successful Blood Glucose Management of A Severe COVID-19 Patient With Diabetes: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(26):e20844. doi:10.1097/MD.00000000000020844
 38. Alkundi A, Mahmoud I, Musa A, Naveed S, Alshawwaf M. Clinical Characteristics And Outcomes of COVID-19 Hospitalized Patients With Diabetes in the United Kingdom: A Retrospective Single Centre Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108263. doi:10.1016/j.diabres.2020.108263
 39. PERKENI. Pedoman Pengolaan Dan Pencegahan Prediabetes Di Indonesia 2019. 2019;1.
 40. Soelistijo SA. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2015. *Glob Iniat Asthma.* Published online 2020;46. www.ginasthma.org.
 41. Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, Pennathur S, Kretzler M, Pop-Busui R. COVID-19 and Diabetes: A Collision and Collusion of Two Diseases. *Diabetes.* 2020;69(12):2549-2565. doi:10.2337/dbi20-0032
 42. Permana H, Huang I, Susandi E, Wisaksana R. The Association of Admission Random Blood Glucose Concentration and Body-Mass Index with Mortality in COVID-19 Patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(22):7144-7150. doi:10.26355/eurev_202111_27268
 43. ADA. Standar Of Medical Are In Diabetes 2019. 2019;42:2-6. https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1
 44. Rahayu LAD, Admianti JC, Khaldi YI, et al. Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19: Sebuah Studi Literatur. *JIMKI J Ilm Mhs Kedokt Indones.* 2021;9(1):90-97. doi:10.53366/jimki.v9i1.342
 45. Rsu C-, Bulan UKI, Kezia AL, Sumilat LE, Indonesia K, Maka C-. Gula Darah Sewaktu sebagai Prediktor terhadap Luaran Klinis Pasien Hasil Metode Desain penelitian : studi kohort retrospektif Kesimpulan Berdasarkan penelitian ini , didapatkan bahwa dari. 2021;(November 2020):2021.
 46. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. Laboratory Features of Severe vs Non-Severe COVID-19 Patients in Asian Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020;25(1):1-10. doi:10.1186/s40001-020-00432-3
 47. Nisa H. Peran C-Reactive Protein Untuk Menimbulkan Resiko Penyakit. 2016;13(1):1-8.
 48. Oroh W. Hubungan Obesitas Dengan Kejadian Diabetes Melitus. 2018;6.
 49. Babu L, Joshi A. Correlation of High-Sensitivity C-Reactive Protein with Blood Sugar Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2017;8(1):1. doi:10.5455/njppp.2018.8.0726805082017