

Kajian Penggunaan Suplemen Kesehatan Terhadap Keberhasilan Terapi COVID-19 dengan Komorbid Diabetes Melitus Tipe II di RSUD Panembahan Senopati Bantul

Debby Vitara¹, Daru Estiningsih^{1*}, Raden Jaka Sarwadhmana², Ninisita Sri Hadi³

¹Program Studi Sarjana Farmasi; Fakultas Ilmu-Ilmu kesehatan; Universitas Alma Ata; Jl. Brawijaya No.99, Jadan, Tamantirto, Daerah Istimewa Yogyakarta 55184

²Program Studi Administrasi Rumah Sakit; Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan; Universitas Alma Ata; Jl. Brawijaya No.99, Jadan, Tamantirto, Daerah Istimewa Yogyakarta 55184

³Instalasi Farmasi; RSUP Dr. Sardjito; Jl. Kesehatan Jl. Kesehatan Sendowo No.1, Sendowo, Sinduadi, Daerah Istimewa Yogyakarta 55281

Email: 180500122@almaata.ac.id; daru_estiningsih@almaata.ac.id;
jaka.sarwadhmana@almaata.ac.id; ninisita.sanjaya@gmail.com

Korespondensi:

Daru Estiningsih

daru_estiningsih@almaata.ac.id

Abstrak

Terapi pengobatan COVID-19 dan antidiabetes dapat berpengaruh terhadap kadar gula darah puasa dan nilai SpO₂. Penggunaan suplemen kesehatan dinilai mampu menjaga daya tahan tubuh pasien serta meningkatkan keberhasilan terapi pasien jika dilihat dari kriteria klinis dan hasil laboratorium pasien. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan penggunaan suplemen kesehatan terhadap keberhasilan terapi pasien COVID-19 dengan komorbiditas diabetes melitus tipe 2 di RSUD Panembahan Senopati Bantul. Penelitian ini menggunakan pendekatan deskriptif kuantitatif dengan rancangan cross-sectional. Data diambil secara retrospektif melalui rekam medis pasien dengan diagnosa COVID-19 dan komorbid diabetes melitus tipe 2 di RSUD Panembahan Senopati Bantul pada periode Juni-Desember 2021. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode total sampling, pada 53 sampel. Data dianalisis menggunakan analisis univariat dan bivariat dengan uji statistik koefisien kontingensi. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan terbanyak suplemen kesehatan adalah Vitamin D 51 (32%), Zink 50 (31%) dan injeksi vitamin C (paten) 29 (18%). Menurut kriteria klinis pasien meninggal sebesar 20 (38%), sembuh sebesar 17 (28%) dan belum sembuh sebesar 15 (28%). Pada metode analisis kontingensi, diperoleh nilai p 0,003 (p<0,005) dan nilai koefisien korelasi (r =0,805). Pasien dengan nilai akhir klinis GDP >126 mg/dl sebanyak 46 (87%), RR> 20x/menit sebanyak 39(74%) dan SpO₂ normal sebanyak 34 (64%). Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan secara klinis antara penggunaan suplemen kesehatan dengan keberhasilan terapi COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2.

Kata Kunci: COVID-19; diabetes mellitus; suplemen kesehatan; keberhasilan terapi

***Study of The Use of Health Supplements on The Success of Therapy of COVID-19 with
Comorbid Diabetes Type II at Panembahan Senopati Hospital Bantul***

Abstract

COVID-19 treatment therapy and antidiabetics can affect fasting blood sugar levels and SpO₂. The use of health supplements is considered to maintain the patient's immune system and increase the success of patient therapy in terms of clinical criteria and patient laboratory results. To determine the relationship between the use of health supplements and the success of therapy for COVID-19 patients with comorbid DMT 2 at Panembahan Senopati Hospital, Bantul. This study uses a quantitative descriptive approach with a cross-sectional design. Data were collected retrospectively through the medical records of patients diagnosed with COVID-19 and comorbid DMT2 at Panembahan Senopati Hospital, Bantul, in December 2021. Sampling was carried out using the total sampling method on 53 samples. Data were analyzed using univariate and bivariate analysis with contingency coefficient statistical tests. The most common uses of health supplements are Vitamin D 51 (32%), Zinc 50 (31%), and injection Vitamin C (patent) 29 (18%). According to the criteria for clinical criteria, patients died 20 (38%), recovered 17 (28%), and were not cured 15 (28%). In the contingency analysis method, a p-value of 0.003 ($p < 0.005$) and a value correlation coefficient ($r = 0.805$) were obtained. Patients with a final clinical value of GDP > 126 mg/dl were 46 (87%), RR > 20 was 39 (74%), and normal SpO₂ was 34 (64%). The use of health supplements is statistically and clinically significant in the recovery phase of COVID-19 with a comorbid DMT 2.

Keyword: COVID-19; type 2 DM; Health Supplement; Therapeutic Success

Received: 08 Desember 2023

Accepted: 30 Desember 2024

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah sejenis penyakit infeksi yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)¹. WHO mencatat pada tanggal, 29 September 2021 lebih dari 4,7 juta kematian diseluruh dunia diakibatkan oleh COVID-19². Berdasarkan data pemerintah daerah provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta pada September 2021, dinyatakan bahwa 1.514 pasien dirawat, 5.190 orang dinyatakan meninggal dan 148.125 orang dinyatakan sembuh³. Laporan klinis dari seluruh dunia mengetahui bahwa diabetes melitus sebagai salah satu komorbiditas paling umum yang ada pada pasien dengan COVID-19^{1,4}. Kejadian diabetes melitus dapat menurunkan sistem kekebalan tubuh, sehingga dapat memperparah kondisi pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 serta dapat mempengaruhi kontrol glikemik^{5,6,7}. Dikutip menurut data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) provinsi DIY pada tahun 2018, disebutkan bahwa kota Yogyakarta terdapat prevalensi Diabetes Melitus (DM) sebesar (3,86%), diikuti dengan kabupaten Bantul. (2,57%), Sleman (2,47%), Kulon Progo (1,93%) dan Gunung Kidul (1,69%)⁶.

Suplemen Kesehatan adalah produk yang dimaksudkan untuk melengkapi kebutuhan zat gizi, memelihara, meningkatkan dan/atau memperbaiki fungsi kesehatan, mempunyai nilai gizi dan/atau efek fisiologis, mengandung satu atau lebih bahan berupa vitamin, mineral, asam amino dan/atau bahan lain bukan tumbuhan yang dapat dikombinasi dengan tumbuhan. Suplemen kesehatan terbukti secara klinis dapat membantu meningkatkan sistem imun dalam tubuh, mencegah penyebaran virus, mencegah perkembangan penyakit ke tahap yang parah, serta menekan hiper inflamasi^{8,9}. Menurut beberapa penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan suplemen multivitamin dan mineral dengan risiko lebih rendah terkena SARS-COV-2¹⁰⁻¹².

METODE PENELITIAN

Populasi dan Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien diabetes melitus tipe 2 yang terkonfirmasi COVID-19 di RSUD Panembahan Senopati Bantul pada periode Juni-Desember 2021, dengan populasi dan sampel yang diambil sebesar 53 pasien yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien dengan diagnosis DM tipe 2 yang terkonfirmasi COVID-19

Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif kuantitatif dengan rancangan cross-sectional. Variabel yang diamati adalah jenis suplemen kesehatan yang dikonsumsi atau diberikan pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang terkonfirmasi COVID-19 di RSUD Panembahan Senopati Bantul pada periode Juni hingga Desember tahun 2021.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel dalam penelitian sejumlah 53 dengan karakteristik responden dibedakan pada jenis kelamin pria dan wanita, serta karakteristik umur yang dibedakan menjadi 5 kategori menurut RISKESDAS tahun 2018 (Tabl 1).

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Karakteristik Responden di RS Panembahan Senopati Periode Juni hingga Desember 2021

Karakteristik Responden	Keterangan	Total	%
Jenis kelamin	Pria	28	52,8%
	Wanita	25	47,2%
Umur	18-24 th	0	0%
	25-34 th	2	3,8%
	35-44 th	4	7,5%
	45-54 th	16	30,2%
	55-64 th	17	32,1%
	65-74 th	12	22,6%
	75-85 th	2	3,8%
Jumlah		53	100%

Mortalitas dan keparahan COVID-19 dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin dan penyakit komorbid salah satunya diabetes mellitus tipe 2⁶. Menurut data rekam medis diketahui bahwa usia pra-manula pada rentang 55-64 tahun lebih mudah terserang

COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2, karena pada usia tersebut sistem imun tubuh telah lemah dalam memproteksi infeksi COVID-19 begitu pula dengan fungsi fisiologis tubuh. Menurut penelitian yang ada usia 40 sampai 85 tahun pasien COVID-19 dengan prevalensi terbanyak dengan resiko kematian, terjadi pada pasien yang dirawat di ICU dengan nilai respiration rate (RR) melebihi nilai normal ($>20x$ /menit) atau takipnea¹¹.

Menurut tata laksana diabetes mellitus tahun 2021, dijelaskan bahwa usia diatas 45 tahun adalah usia risiko terjadinya diabetes mellitus tipe 2 akibat resistensi insulin dan respon fisiologis yang buruk. Jenis kelamin laki-laki paling banyak terkena COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2 dengan jumlah 28 (52,8%) pasien, sedangkan pada wanita lebih rendah jumlahnya yakni 25 (47,2%). Pengaruh tingginya laki-laki yang terkena COVID-19 dikarenakan gaya hidup laki-laki dengan kebiasaan merokok dan aktivitas diluar ruangan, selain itu laki-laki mudah terkena infeksi SARS-CoV-2, dikarenakan interaksi kuat antar reseptor ACE-2 yang memainkan peran penting dalam siklus dan transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2)¹².

Wanita lebih jarang terkena COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2 dikarenakan, penggunaan ACE-2 pada kromosom-X kemungkinan heterozigot berbeda dengan laki-laki yang lebih dominan homozigot, pada wanita receptor ACE-2 lebih tinggi pada kromosom X sehingga tingkat imunitas wanita lebih tinggi dibandingkan pria karena respon imun bawaan dan adaptif terhadap infeksi¹². Penyakit komorbid diabetes mellitus tipe 2 juga berpengaruh terhadap keparahan COVID-19, Infeksi SARS-CoV-2 dalam diabetes melitus menghasilkan peningkatan mortalitas. Infeksi COVID-19 cenderung terjadi pada kondisi hiperglikemia, yang menyebabkan hiperglikosilasi yang terjadi pada pasien diabetes mellitus tipe 2¹.

ACE2 dan peningkatan proliferasi virus dapat memperburuk kondisi hiperglikemia yang dapat menginduksi peradangan, disfungsi endotel, dan trombosis melalui mekanisme stres oksidatif yang mendorong disregulasi metabolisme glukosa dan hiperkoagulabilitas yang lebih lanjut^{1,8}. Sehingga pada penelitian dikatakan terdapat pengaruh yang jelas antara penyakit diabetes mellitus terhadap mortalitas pasien COVID-19. Penggunaan suplemen kesehatan yang digunakan pada pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2 terdiri dari 14 kategori pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Profil Suplemen Kesehatan Pada Pasien DM tipe 2 terkonfirmasi COVID-19 di RS Panembahan Senopati Bantul Periode Juni hingga Desember 2021

Kandungan	Aturan Pakai	Jenis Sediaan	Rute	Durasi (hari)	N	(%)
Asam folat 400 mcg	3 x 1	Tablet	PO	2	1	1,0
Multivitamin (Vit B1 15 mg, Vit B2 10 mg, Vit B6 5mg, Vit B12 100 mcg, Calcium Pantothenate 20 mg, Vit B3 50 mg, Vit C 500, Vit E 30 mg)	1x1	Tablet	PO	6	1	1,0
Multivitamin (Vit B1 50 mg, Vit B2 25 mg, Vit B6 10 mg, Vit B12 5mcg, Vit C 500 mg, Nicotinamide 100 mg)	1x1	Tablet	PO	3-7	3	2,0
Suplemen herbal (Ekstrak Curcuma xanthorrhiza rhizoma 20 mg, ekstrak Piperis nigri fructus 2,5 mg)	3x1	Tablet	PO	6-11	4	3,0
Kalsium Laktat 500 mg	3x1	Tablet	PO	2	1	1,0
Kalium Klorida 600 mg	2x1 3x1	Tablet	PO	3-21 6-9	4	3,0
Multivitamin (Vit C, Vit B1, Vit B2, Vit B6, Niacin, Zink, Bakteri Laktat, Dekstrosa, Krim Nabati)	2x1	Tablet	PO	1-8	3	2,0
Kalsium Karbonat 500 mg	1x1	Tablet	PO	2	1	1,0
Vitamin C 200 mg/ml (paten)	2x1	Ampul	IV	1-10	29	18,0
Multivitamin dan mineral (FE Glukonat 250 mg, Mangan Sulfate 0,2 mg, Tembaga Sulfate 0,2 mg, Vit C 50 mg, Asam Folat 1 mg, Vit B12 7,5 mcg)	1x1	Tablet	PO	2	1	1,0
Opiocephalus Stratus 500 mg	1x1	Tablet	PO	8	1	1,0
Vitamin C 200 mg/2 ml (generik)	1x1	Ampul	IV	2-9	4	3,0
Vitamin D 5000 IU	1x1 2x1 2x3	Tablet	PO	1-21 2-9 5	51	32,0
Zink 20 mg	1x1	Tablet	PO	1-21	50	31,0
Jumlah					160	100,0

Kriteria klinis pasien COVID-19 dengan komorbid DMT2 di RSUD Panembahan Senopati Bantul dijabarkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi Frekuensi berdasarkan Kriteria Klinis

Kriteria Klinis	Total	(%)
Sembuh	17	32%
Belum sembuh	15	28%
Dirujuk	1	2%
Meninggal	20	38%
Jumlah	53	100%

Berdasarkan data pada Tabel 3 pasien rawat inap terkonfirmasi COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2 di RSUD Panembahan Senopati Bantul memiliki beberapa kriteria klinis yakni sembuh, belum sembuh, dirujuk dan meninggal. Menurut kriteria klinis pasien meninggal lebih banyak yakni sebesar 20 (38%), jika dibandingkan dengan pasien sembuh sebesar 17(28%). Sedangkan pasien belum sembuh sebanyak 15 (28%) dan pasien dirujuk hanya 1 (2%). Nilai saturasi oksigen pada pasien COVID-19 dengan komorbid DMT2 di RSUD Panembahan Senopati Bantul dijabarkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Jumlah Pasien berdasarkan Nilai Saturasi Oksigen

Nilai SpO ₂	Keterangan	Total	Frekuensi
95-100%	Normal	34	64%
90-95%	Hipoksia Ringan	10	19%
85-90%	Hipoksia Sedang	1	2%
<85%	Hipoksia Berat	8	15%
Jumlah		53	100%

Bedasarkan data pada Tabel IV jumlah pasien yang dirawat di RSUD Panembahan Senopati Bantul pada pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2 pada saturasi oksigen normal paling tinggi yakni sebesar 34 (64%) pasien. Sedangkan hipoksia ringan sebesar 10 (19%) pasien, hipoksia sedang sebesar 1 (2%) dan hipoksia berat sebesar 8 (15%) pasien.

Tabel 5. Distribusi Frekuensi berdasarkan Nilai Laju Respirasi

Nilai RR	Keterangan	Total	Frekuensi
16-20 x/menit	Normal	13	25%
>20 x/menit	Takipnea	39	74%
<12 x/menit	Bradipnea	1	2%
Jumlah		53	100%

Berdasarkan data pada Tabel V jumlah pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2 yang memiliki laju nafas normal sebesar 13 (25%), pasien takipnea sebesar 39 (74%), pasien bradipnea sebesar 1 (2%) pasien. Nilai gula darah puasa pasien

terkonfirmasi COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2 di RSUD Panembahan Senopati Bantul dijabarkan pada Tabel 6.

Tabel 6. Distribusi Frekuensi Jumlah Pasien berdasarkan Nilai Gula Darah Puasa

Nilai GDP Akhir	Keterangan	Total	Persentase
<100 mg/dl	Normal	3	6%
100-125 mg/dl	Prediabetes	4	8%
>126 mg/dl	Diabetes	46	87%
Jumlah		53	100%

Menurut Tabel 6 tentang distribusi frekuensi jumlah pasien berdasarkan nilai gula darah puasa diketahui bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2, yang memiliki kadar gula darah puasa normal sebesar 3 (6%), pasien dengan prediabetes sebesar 4 (8%), dan pasien diabetes sebesar 46 (87%) dari 53 sampel yang ada. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2 yang dirawat di RSUD Panembahan Senopati Bantul kebanyakan memiliki gula darah puasa yang tinggi (>126 mg/dl) yang merupakan kategori diabetes mellitus. Uji koefisien kontingensi mengacu pada ada tidaknya korelasi antara penggunaan gabungan suplemen kesehatan dengan keberhasilan terapi pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2 di RSUD Panembahan senopati Bantul.

Keberhasilan terapi pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2, tidak lepas dari hasil laju respirasi, saturasi oksigen dan gula darah puasa, menurut tata laksana COVID-19, laju respirasi dan saturasi oksigen menentukan keparahan COVID-19³². Sedangkan glukosa darah puasa menentukan keparahan diabetes mellitus type 2 pasien. Menurut data yang ada pada kriteria klinis pasien, pasien mengalami kematian paling banyak karena mengalami takipnea atau laju pernafasan yang sangat cepat sebesar (>20x/menit) dan juga diabetes mellitus yang tidak dapat tertangani, jika dilihat dari hasil nilai glukosa darah puasa pasien sebesar (>126 mg/dl).

Pada Tabel VII menyajikan data berdasarkan penggunaan suplemen kesehatan pada pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2, dari hasil diatas, diperoleh nilai p 0,003 ($p < 0,005$). Hasil tersebut menunjukkan makna bahwa H_a diterima yang artinya ada hubungan antara penggunaan suplemen kesehatan dengan keberhasilan terapi pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2. Nilai p 0,003 juga menunjukkan korelasi bermakna secara statistik. Sedangkan Nilai koefisien korelasi sebesar 0,805 menunjukkan kekuatan hubungan antara penggunaan suplemen kesehatan dengan keberhasilan terapi sangat kuat, karena terjadi pada rentang (0,8-1,00). Jadi kesimpulannya terdapat hubungan antara penggunaan suplemen kesehatan dengan keberhasilan terapi dan bernilai secara statistik dengan kekuatan hubungan sangat kuat (Tabel 7).

Tabel 7. Hasil Koefisien Kontingensi

Analisis Bivariat	Koefisien Korelasi	Nilai Signifikansi
(Uji Koefisien Kontingensi)	0,805	0,003

Menurut penelitian lain menjelaskan bahwa penggunaan vitamin C dapat digunakan sebagai benteng pertahanan bagi system imun dalam mendukung berbagai fungsi seluler terhadap respon adaptif tubuh¹³. Terdapat hubungan antara kadar glukosa darah dengan asupan vitamin C pasien¹⁴. Kekurangan vitamin C menyebabkan peradangan dan sangat rentan terhadap infeksi salah satunya infeksi COVID-19. Peran vitamin C dalam infeksi COVID-19 sebagai antioksidan yang dapat mengais *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang kemudian melindungi biomolekul seperti lipid dan nukleotida dari kerusakan oksidatif dan adanya disfungsi vitamin C dalam memodulasi IL-6, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan (IL1 β) meningkat cepat setelah infeksi. Vitamin C diketahui mengurangi tingkat sitokin pro-inflamasi termasuk TNF- α dan (IL-10). (TNF- α) merupakan salah satu sitokin pleiotropik yang berperan dalam proses inflamasi, terambilnya polymorphonuclear (PMN) serta mengaktifkannya, sehingga PMN dapat mencapai tempat infeksi. Studi klinis menunjukkan bahwa asupan 1 g/hari vitamin C dapat meningkatkan IL-10 yang mampu mencegah inflamasi.

Penggunaan vitamin D bagi pasien COVID-19 sangatlah penting, penggunaan vitamin D untuk mengatasi sel imun penggunaan suplemen Vitamin D dari matahari, makanan maupun suplemen kesehatan diperlukan pada masa pandemi dikarenakan kebiasaan masyarakat yang lebih sering berada di dalam rumah¹⁵. Vitamin D adalah secosteroid dengan spectrum lebar yang berfungsi sebagai imunomodulator, antiinflamator, antifibrotic, dan sebagai aksi antioksidan dengan dosis 5000 IU/ 24 jam pada gejala sedang hingga berat^{5,13}.

Penggunaan Zink dapat digunakan sebagai agen antivirus, antiinflamasi dan antioksidan serta adjuvant terapi untuk intervensi COVID-19 dengan dosis Zink 20 mg/ 24 jam¹⁷. Penggunaan suplemen kesehatan cholecalciferol (Vitamin D3) dosis tinggi berhubungan dengan penurunan mortalitas pasien COVID-19 di rumah sakit¹⁸. Sedangkan menurut lain disebutkan bahwa penggunaan vitamin C dosis tinggi dapat menurunkan angka mortalitas pasien COVID-19 (19). Sehingga dapat menurunkan resiko kematian jika dibandingkan dengan kelompok kontrol¹⁶.

KESIMPULAN

Kesimpulannya adalah hasil yang diperoleh nilai p sebesar 0,003 ($p < 0,005$) yang menunjukkan arti bahwa ada hubungan antara penggunaan suplemen kesehatan dengan keberhasilan terapi, dengan nilai koefisien korelasi sangat kuat sebesar 0,805.

Saran penelitian selanjutnya agar peneliti melakukan penelitian secara prospektif agar dapat mengetahui kondisi pasien secara lebih lanjut sehingga mempermudah analisa.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roeroe PAL, Sedli BP, Umboh O. Faktor Risiko Terjadinya Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2. 2021;9(28):154–60.
2. World Health Organization. WHO COVID-19 global table data September 29th, 2021.
3. Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(2):1–18.
4. Wulandari DR, Sugiri YJ. Diabetes Melitus dan Permasalahannya pada Infeksi Tuberkulosis. 2013;33(2):126–34.
5. Indonesian Ministry of Health. Protokol Tatalaksana Covid-19 Buku Saku. Kementerian Kesehatan [Internet]. 2020;105. Available from: [https://www.papdi.or.id/pdfs/983/Buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 50P Edisi 3 2020.pdf](https://www.papdi.or.id/pdfs/983/Buku_Pedoman_Tatalaksana_COVID-19_50P_Edisi_3_2020.pdf)
6. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(1):11–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
7. Filippatos TD, Panagiotopoulou T V., Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud*. 2014;11(3–4):202–30.
8. JJ, Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS, Pereira CPM. Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19, focusing on Physical Tissue Barrier Integrity. *Front Nutr*. 2020;7(March):1–14.
9. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteach C, Beall C, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res*. 2016;119(5):652–65.
10. Pinedo-Torres I, Flores-Fernández M, Yovera-Aldana M, Gutierrez-Ortiz C, Zegarra-Lizana P, Intimate-Escalante C, et al. Prevalence of Diabetes Mellitus and Its Associated Unfavorable Outcomes in Patients With Acute Respiratory Syndromes Due to Coronavirus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020;13.
11. Starke KR, Reissig D, Petereit-Haack G, Schmauder S, Nienhaus A, Seidler A. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: A systematic review with meta-analysis. *BMJ Glob Heal*. 2021;6(12):1–12.
12. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19, and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation, and coagulation. Might the double x-chromosome in females be protective against SARS-COV-2 compared to the single x-chromosome in males? *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):1–23.
13. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11):1–25.
14. Purwaningtyastuti R, Nurwanti E, Huda N. Asupan vitamin C berhubungan dengan kadar glukosa darah pada pasien rawat jalan DM tipe 2. *J Gizi dan Diet Indones (Indonesian J Nutr Diet)*. 2017;5(1):44.
15. Syahrial, Resmiati, Nindria RD HF. Comparison of Vitamin D Intake and Ultraviolet Light Exposure in Pre and Postmenopausal Women in the Elderly Pandemic Period in Padang City. *Gizi dan Dietetik Indonesia*. 2022;10(1):22–9.

16. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* [Internet]. 2020;181(2):281-292.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
17. Fielding DS and BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*. 2019;16:1–22.
18. Tabatabaeizadeh SA. Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J Med Res* [Internet]. 2022;27(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00694-z>
19. Bhowmik KK, Barek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of high-dose vitamin C on the mortality, severity, and duration of hospital stay in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Heal Sci Reports*. 2022;5(5).