

LEMBAR PENGESAHAN

Judul : Hubungan Kadar HbA1c Terhadap Derajat Keparahan
COVID-19 Pada Pasien COVID-19 di RSUD Dr. Pringadi
Medan
Nama : Grashi Evelyn T. Situmorang
NPM : 20000020

Dosen Pembimbing I

(Dr. Otto P. E. Marsung, M.Dr.med)

Dosen Pembimbing II

(Dr. Joice Sonya Gani Panjaitan, Sp.KK)

Dosen Pengaji

(Dr. Martinus Sihombing, Sp.PD)

Ketua Program Studi Sarjana

Kedokteran

(Dr. Ade Pryta R. Simanungkalit, M. Biomed)

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas HKBP Nommensen

(Dr. dr. Leo Jurnadi Simanjuntak, Sp. OG)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan dalam sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Penyakit ini dapat ditentukan dengan mengukur kadar glukosa dalam darah.¹ Menurut Kementerian Kesehatan (Kemenkes) Indonesia, Diabetes melitus merupakan kondisi kronis yang terjadi karena peningkatan kadar gula darah dalam tubuh disebabkan karena tubuh tidak dapat menghasilkan insulin atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif, Diabetes melitus salah satu penyakit multifaktorial dengan komponen genetik dan lingkungan yang sama kuat dalam proses timbulnya penyakit tersebut.² Pengaruh faktor genetik terhadap penyakit ini dapat terlihat jelas dengan tingginya penderita diabetes melitus yang berasal dari orang tua yang memiliki riwayat diabetes melitus sebelumnya, Diabetes melitus tipe 2 sering juga disebut diabetes *life style*.² Jika telah berkembang penuh secara klinis maka diabetes melitus ditandai dengan hiperglikemia puasa dan postprandial, aterosklerosis dan penyakit vascular mikroangiopati.^{1,2} Peradangan kronis, peningkatan aktivitas koagulasi, gangguan respons imun, dan potensi kerusakan langsung pankreas oleh *SARS coronavirus-2* (SARS-CoV-2) mungkin menjadi salah satu mekanisme yang mendasari hubungan antara diabetes melitus dan *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19).³ Diabetes melitus adalah salah satu komorbid yang banyak dijumpai pada pasien COVID-19 yang menurut penelitian dapat meningkatkan risiko komplikasi lanjutan dan kematian.⁴ Dalam seri kasus berturut-turut terbesar pertama di Amerika Serikat (AS), yang melibatkan 5.700 pasien COVID-19 yang dirawat di 12 rumah sakit di wilayah New York, Diabetes melitus adalah penyakit penyerta ketiga yang paling umum. Dengan 33,8% dari kasus tersebut, Diabetes melitus adalah penyakit penyerta ketiga yang paling umum. gangguan kesehatan yang datang setelah hipertensi (56,6%) dan obesitas (41,7%). Namun, ini tidak membedakan pasien *intensive care unit* (ICU) dan pasien bangsal umum. Sebuah meta-analisis dari 6 studi di Cina yang melibatkan 1.527 pasien ICU yang didiagnosis dengan COVID-19 dengan jelas menunjukkan perbedaan antara prevalensi diabetes pada kasus yang parah dan tidak parah. Ini

menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus sebesar 11,7% pada pasien ICU dan 4,0% pada pasien yang tidak parah. Dalam meta-analisis pada 33 pasien COVID-19 yang tidak dirawat di rumah sakit, Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit Amerika Serikat melaporkan prevalensi diabetes melitus sebesar 10,9% pada pasien dengan COVID-19, dengan prevalensi 6,4% pada pasien COVID-19 yang tidak dirawat di rumah sakit. Laporan Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit China menunjukkan 44.672 kasus COVID-19 yang juga termasuk pasien yang tidak dirawat di rumah sakit, menunjukkan prevalensi diabetes melitus yang lebih rendah (5,3%). Pada studi pusat yang dilakukan di rumah sakit Italia sebanyak 146 pasien COVID-19 menunjukkan prevalensi diabetes melitus sebesar 8,9%. Hal ini sebanding dengan perkiraan prevalensi diabetes melitus pada populasi umum yaitu 10,5% di Amerika Serikat, 11,2% di Cina, 7,6% di Prancis, dan 8,3% di Italia. Berdasarkan penelitian *Cyril P. Landstra, dkk*, risiko utama infeksi COVID-19 tampaknya tidak meningkat pada pasien diabetes melitus.⁵

Penyakit COVID-19 adalah jenis penyakit baru yang belum pernah teridentifikasi pada manusia. Virus yang menyebabkan COVID-19 disebut Sars-CoV-2. Virus corona terdiri dari zoonosis (ditularkan antara hewan dan manusia). Studi menunjukkan bahwa SARS ditularkan dari musang (*civet cats*) ke manusia, dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) ditularkan dari unta ke manusia. Sementara hewan yang menjadi sumber penularan COVID-19 masih belum diketahui.⁶ Penyebab COVID-19 adalah sindrom akut parah dari SARS-CoV-2, yang ditemukan pada 10 Januari 2020. Virus ini termasuk dalam keluarga coronavirus yang sama dengan virus yang menyebabkan wabah SARS pada tahun 2002-2004, yaitu virus SARS. Penyebaran COVID-19 dapat menyebar melalui droplet ketika orang yang terinfeksi berbicara, batuk atau bersin dan masuk ke mata, hidung, dan mulutnya. Penularan juga dapat terjadi melalui benda atau permukaan yang terkontaminasi droplet dari orang yang terinfeksi.⁶ Secara global, pada 7 Maret 2023 terdapat 759.408.703 kasus COVID-19 yang dikonfirmasi, termasuk 6.866.434 kematian, yang dilaporkan ke WHO. Pada tanggal 6 Maret 2023 total 13.231.697.778 dosis vaksin telah diberikan.⁷

COVID-19 telah dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO. Kasus COVID-19 semakin meningkat seiring dengan bertambahnya jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia, yang menjadi salah satu penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas COVID-19. Sebuah

penelitian yang dilakukan di Kota Manado, Indonesia, dari Juni 2021 hingga Mei 2022, menemukan bahwa ada 28,64% dokter keluarga yang menderita diabetes melitus tipe 2.⁸ Sebuah penelitian yang dilakukan di Uni Emirat Arab menunjukkan bahwa 19% pasien COVID-19 menderita diabetes melitus, dan 42% kematian akibat SARS-CoV-2 terjadi pada pasien diabetes melitus.⁹ Berdasarkan Riset Survei Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi diabetes melitus di Indonesia meningkat sebesar 10,9%.¹⁰ Berdasarkan yang dilaporkan oleh *International Diabetes Federation* (IDF), jumlah orang yang menderita diabetes melitus terus meningkat di seluruh dunia. Pada tahun 2021, terdapat 536,6 juta orang yang menderita diabetes, dan jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 783,2 juta pada tahun 2045. Sekitar setengah dari semua orang yang menderita diabetes melitus tidak menyadari bahwa mereka menderita diabetes.¹¹

Hemoglobin Glikosilat (HbA1c) merupakan salah satu pemeriksaan laboratorium yang hasilnya dapat digunakan untuk kriteria diagnosis dan evaluasi kendali hiperglikemi dari pasien dengan diabetes melitus.¹² Parameter HbA1c digambarkan sebagai nilai glukosa darah selama kurun waktu 1-3 bulan karena 120 hari merupakan umur dari eritrosit, sehingga HbA1c ini dijadikan parameter utama untuk mengontrol penyakit diabetes melitus.¹³

Berdasarkan yang dilakukan oleh *Sabrina Tasya Wardani, dkk* (2022) bahwa tidak terdapat hubungan antara keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 dengan diabetes melitus tipe 2.

Berdasarkan survey pendahuluan yang dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan didapatkan jumlah data pasien yang terinfeksi COVID-19 pada pasien COVID-19 dengan diabetes melitus tipe 2 pada periode Januari – Desember 2021 sebanyak 50 orang.

Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti tertarik melakukan penelitian tentang Hubungan kadar HbA1c terhadap derajat keparahan terinfeksi COVID-19 pada pasien COVID-19 dan diabetes melitus Tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar HbA1c dengan derajat keparahan COVID-19

pada pasien COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran kadar HbA1c pada pasien COVID-19.
2. Mengetahui gambaran derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai informasi data dan bahan referensi untuk penelitian selanjutnya.
2. Menambah pengetahuan tentang hubungan komorbid Diabetes Melitus tipe 2 dengan derajat keparahan COVID-19.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Sebagai sumber informasi untuk memperkirakan derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 berdasarkan kadar HbA1c.
2. Menambah wawasan tentang adanya hubungan hiperglikemia dengan respon imun dan pengaruhnya terhadap COVID-19.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

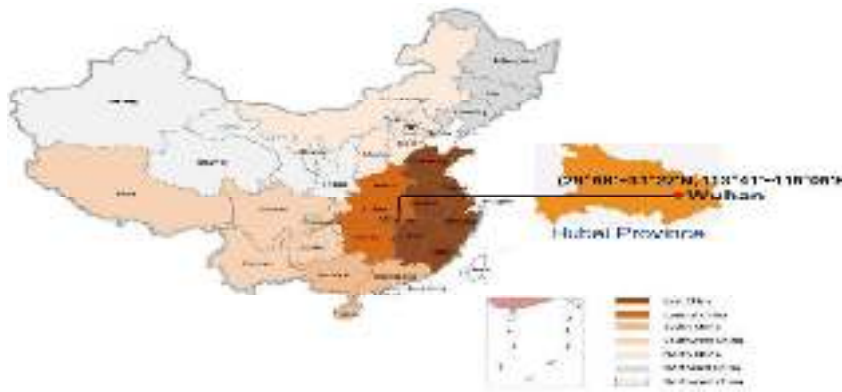
2.1 *Corona Virus Disease (COVID-19)*

2.1.1 Definisi

COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Ini adalah penyakit virus yang sangat menular yang dapat menyebabkan penyakit pernapasan, demam, batuk, dan kesulitan bernapas. Virus sebagian besar menyebar ketika orang-orang dekat satu sama lain. COVID-19 dapat menyebabkan penyakit pernapasan ringan hingga sedang pada sebagian besar orang, tetapi beberapa akan menjadi sakit parah dan memerlukan perhatian medis.¹⁴

2.1.2 Epidemiologi

Kasus pertama COVID-19 dilaporkan oleh WHO pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, China. Dari akhir Desember 2019 hingga awal Januari 2020, peningkatan kasus mencapai puncaknya setiap hari. Menurut penelitian epidemiologi, pasar makanan laut Huanan China Selatan memiliki sebagian besar kasus yang dicurigai terkait dengan COVID-19 yang dimana hewan air dan hewan hidup dijual.^{15,16}



Gambar 2. 1 Lokasi geografis Wuhan, Provinsi Hubei di China

Di luar China, Thailand adalah negara pertama yang melaporkan kasus COVID-19. Jepang dan Korea Selatan kemudian melaporkan kasus pertama sebelum menyebar ke negara lain. Sampai dengan tanggal 30 Juni 2020, WHO melaporkan 10.185.374 kasus yang dikonfirmasi dengan 503.862 kematian di seluruh dunia (CFR 4,9%). Amerika Serikat, Brazil, Rusia, India, dan United Kingdom adalah negara dengan jumlah kasus konfirmasi tertinggi. Di sisi lain, negara dengan jumlah kematian tertinggi adalah Amerika Serikat, United Kingdom, Italia, Perancis, dan Spanyol.¹⁶

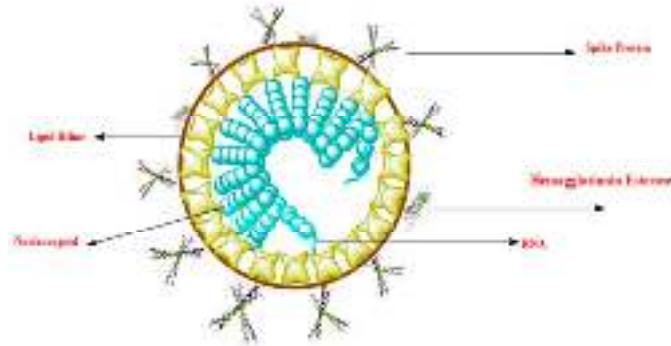
Kasus pertama COVID-19 di Indonesia dilaporkan pada 2 Maret 2020 dan terus meningkat. Pada 30 Juni 2020, Kementerian Kesehatan melaporkan 56.385 kasus konfirmasi COVID-19 dengan 2.875 kasus meninggal (CFR 5,1%), tersebar di 34 provinsi. Sebanyak 51,5% kasus terjadi pada laki-laki. Kasus tertinggi terjadi pada rentang usia 45-54 tahun, dan kasus terkecil terjadi pada rentang usia 0–5 tahun. Pasien berusia 55-64 tahun memiliki angka kematian tertinggi. Hingga per tanggal 15 Juni 2023, Pemerintah Republik Indonesia telah melaporkan ke WHO 6.810.417.989 kasus yang terkonfirmasi COVID-19 dengan 161.830 kematian.^{15,16}

Kebanyakan orang yang terinfeksi virus COVID-19 mengalami penyakit pernafasan ringan hingga sedang dan sembuh tanpa perawatan khusus. Namun, jika gejala penyakit berat muncul, riwayat penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, penyakit pernafasan kronik, dan kanker yang dapat menyebabkan kematian.¹⁶

2.1.3 Etiologi

COVID-19 disebabkan oleh virus dari famili coronavirus dan ordo Nidovirales,

keluarga Coronaviridae. Terdiri dari empat struktur protein utama: protein nukleokapsid terfosforilasi (N), yang terletak di lapisan fosfolipid ganda dan ditutupi oleh spike glycoprotein (S). Protein kapsul (E) dan protein membran (M) terletak di antara protein S dalam kapsul virus.¹⁷



Gambar 2. 2 Pembentukan hemoglobin glikolisasi (HbA1c)

Corona viruses (CoVs) adalah virus RNA (+ ssRNA) beruntai positif yang terlihat seperti mahkota di bawah mikroskop elektron karena adanya lonjakan glikoprotein pada amplop. Istilah Latin untuk coronavirus adalah "coronam". Subfamili Orthocoronavirinae dari keluarga Coronaviridae (ordo Nidovirales) terdiri dari empat genera virus corona (CoV):

2.1.4 Alfacoronavirus (alphaCoV)

2.2.4 Betacoronavirus (betaCoV)

2.3.4 Deltacoronavirus (deltaCoV)

2.4.4 Gammacoronavirus (gammaCoV) adalah jenis coronavirus yang berbeda.¹⁸

Ada enam coronavirus yang dapat menyebabkan infeksi pada manusia, dan corona virus terbaru 2019 (SARS-CoV-2) dianggap sebagai anggota ketujuh dari keluarga coronavirus yang menyebabkan penyakit pada manusia. Virus-virus ini termasuk dalam kelompok beta coronavirus seperti MERS coronavirus (MERS-CoV) dan SARS corona virus (SARS-CoV), yang keduanya juga menyebabkan penyakit pada manusia. SARS-CoV-2 dan SARS memiliki urutan genom yang hampir sama sekitar 79%. WHO menamakannya SARS-CoV-2 yang lebih mirip dengan coronavirus yang ditemukan pada kelelawar, yang menyebabkan SARS. Virus corona memiliki diameter 80–120 nm dan merupakan RNA beruntai tunggal.^{17,18}

2.1.4 Transmisi



Gambar 2. 3 Skema penularan SARS-CoV-2

Masa inkubasi COVID-19 rata-rata 5 hingga 6 hari, tetapi dapat mencapai 14 hari. Di hari-hari awal penyakit, tingkat penularan virus paling tinggi karena konsentrasi virus pada sekret yang tinggi. Sampai 48 jam sebelum gejala muncul dan 14 hari setelah gejala muncul, individu yang terinfeksi dapat langsung menularkan virus.¹⁵

Studi epidemiologi dan virologi saat ini menunjukkan bahwa COVID-19 paling sering ditularkan dari individu yang memiliki gejala (simptomatik) ke orang lain melalui droplet. Partikel dengan diameter lebih dari 5-10 μm dikenal sebagai droplet. Ketika seseorang dengan gejala pernapasan, seperti batuk atau bersin, berada pada jarak dekat (kurang dari 1 meter), droplet dapat menyebar ke mukosa (mulut dan hidung) atau konjungtiva (mata). Penularan juga dapat terjadi melalui droplet yang tercemar di benda dan permukaan di sekitar individu yang terinfeksi. Oleh karena itu, COVID-19 dapat menyebar melalui kontak langsung dengan penderita dan kontak tidak langsung dengan permukaan atau benda yang digunakan oleh penderita, seperti termometer atau stetoskop.¹⁵ COVID-19 juga dapat menyebar melalui tetesan dan partikel di udara; virus

ini dapat menyebar lebih jauh dari enam kaki dari pembawa infeksi.²⁰ Menurut WHO, tanpa prosedur yang tepat, COVID-19 dapat menyebar melalui udara.²¹ Transmisi melalui udara dapat terjadi selama prosedur atau perawatan yang menghasilkan aerosol, seperti intubasi endotrakeal, bronkoskopi, suction terbuka, dan pemberian pengobatan nebulisasi. Studi baru menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat ditemukan dalam urin dan feses pasien yang dikonfirmasi laboratorium, menunjukkan bahwa ada kemungkinan penularan fecal-oral.^{22,15}

2.1.5 Manifestasi Klinis

Berdasarkan buku pedoman tatalaksana *Corona Virus Disease 2019* oleh PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, dan IDAI, COVID-19 dibedakan atas berdasarkan beratnya kasus, yaitu tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis.²³

1. Tanpa gejala

Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.

2. Ringan

Pasien yang tidak menunjukkan gejala dan tidak menunjukkan tanda-tanda pneumonia virus atau hipoksia. Gejala seperti demam, batuk, kelelahan, anoreksia, napas pendek, dan mialgia dapat muncul. Mereka juga sering melaporkan gejala tidak spesifik lainnya, seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual, muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia), yang muncul sebelum munculnya gejala pernapasan. Mereka yang lebih tua dan memiliki sistem kekebalan yang lemah mengalami gejala aneh seperti kelelahan, penurunan kesadaran, mobilitas yang menurun, diare, kehilangan nafsu makan, delirium, dan tidak demam. Status oksigenasi: Konsentrasi oksigenasi (SpO₂) lebih dari 95% di udara ruangan.

3. Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien yang menunjukkan tanda-tanda pneumonia, seperti demam, batuk, sesak, dan napas cepat, tetapi tidak menunjukkan tanda-tanda pneumonia berat, seperti peningkatan konsentrasi oksigen (SpO₂) lebih dari 93% dengan udara ruangan ATAU Anak-anak: pasien yang menunjukkan tanda klinis pneumonia tidak berat,

seperti batuk atau kesulitan bernapas, napas cepat, dan/atau tarikan dinding dada, dan tidak menunjukkan tanda pneumonia berat.

4. Berat /Pneumonia Berat

Pada pasien remaja atau dewasa, tanda-tanda pneumonia seperti demam, batuk, sesak, dan napas cepat harus ditambah dengan salah satu dari berikut: frekuensi napas lebih dari 30 kali per menit, distres pernapasan berat, atau SpO₂ < 93% pada udara ruangan.

5. Kritis

Pasien yang mengalami ARDS, sepsis, atau syok sepsis, atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopresor.

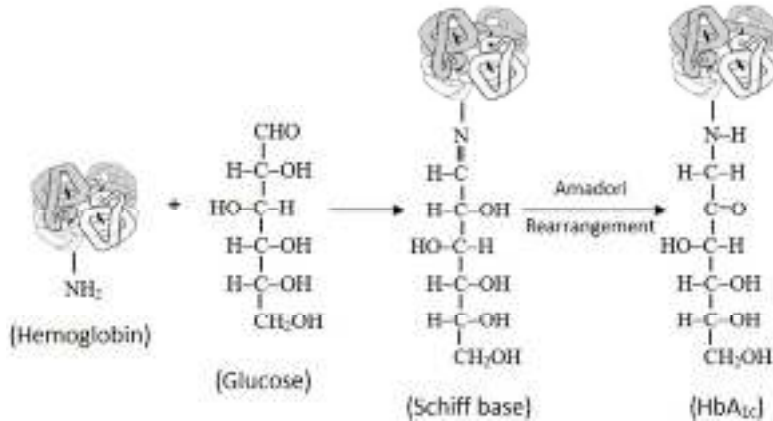
2.2 *Hemoglobin Glikolisasi (HbA1c)*

2.2.1 Definisi

HbA1c adalah hemoglobin yang terikat pada glukosa. Hal ini terjadi secara alami dalam sel darah merah ketika hemoglobin terikat pada glukosa.

2.2.2 Struktur dan Sintesis Kadar HbA1c

HbA1C mewakili hemoglobin terglykasi atau hemoglobin glikosilasi, di mana glukosa terikat pada eritrosit. Dalam eritrosit, hemoglobin adalah protein yang membawa oksigen, sedangkan kadar HbA1c mencerminkan persentase semua hemoglobin yang terikat pada glukosa. HbA1c menunjukkan rata-rata kadar glukosa darah 2-3 bulan terakhir akibat siklus hidup eritrosit pada periode tersebut.²⁴ Hemoglobin fraksi HbA1 dewasa dapat mengalami glikasi membentuk HbA1a dan HbA1b dalam jumlah kecil (-1%) dan HbA1c (komponen utama -5%). Jenis karbohidrat yang terikat ke hemoglobin membedakan ketiga jenis hemoglobin terglykasi ini. Dalam struktur HbA1a, fruktosa1,6-difosfat atau glukosa 6-fosfat terikat pada ujung NH₂ rantai hemoglobin. HbA1b memiliki asam piruvat pada N-terminal hemoglobin, sedangkan HbA1c (juga dikenal sebagai hemoglobin A1c, A1C, HbA1, Hb1c, dan HGBA1C) adalah protein terglykasi di mana glukosa terikat pada residu valin pada N-terminal rantai hemoglobin amino valin. Reaksi non-enzimatik menyebabkan pembentukan HbA1c.^{25,26}



Gambar 2. 4 Pembentukan Hemoglobin glikolisasi (HbA1c)

HbA1c dianggap memiliki kemampuan untuk mengukur konsentrasi glukosa plasma rata-rata dalam jangka waktu yang lama. Pada Gambar 2.4, menunjukkan tahap pertama pembentukan HbA1c, di mana gugus amino valin pada N-terminal rantai hemoglobin berinteraksi dengan gugus aldehyd glukosa untuk membentuk ikatan aldimin yang disebut basa Schiff. Tahap kedua, yang bersifat irreversibel, mengubah *basa Schiff* menjadi ketoamin yang lebih stabil. Kemungkinan glikasi dipengaruhi oleh nilai pKa gugus amino, muatan, dan efek sterik residu. Tingkat pembentukan protein terglykasi berkorelasi langsung dengan konsentrasi glukosa dalam darah, sehingga dapat digunakan untuk menilai kontrol glikemia dan diagnosis diabetes. Ini karena nilai pKa gugus amino residu valin pada N-terminal (mendekati 7) lebih rendah daripada gugus amino residu Lys di Hb. Ketika kadar glukosa dalam darah tinggi, ada peningkatan jumlah glukosa yang berikatan dengan hemoglobin, yang menyebabkan peningkatan HbA1c. Selama tiga bulan, persentase HbA1c dalam darah manusia menunjukkan konsentrasi glukosa plasma rata-rata yang sesuai dengan masa hidup eritrosit.^{25,26}

2.2.3 Metode pemeriksaan Kadar HbA1c

Terdapat beberapa metode yang sering di gunakan dalam pemeriksaan kadar HbA1c antara lain.²⁷

1. Metode Kromatografi Pertukaran Ion (Ion Exchange Chromatography)
2. Metode HPLC (High Performance Liquid Chromatography)
3. Metode Agar Gel Elektroforesis
4. Metode Immunoassay(EIA)
5. Metode Affinity Chromatography
6. Metode Analisis Kimiawi dengan Kolorimetri
7. Metode Spektrofotometri

Bahan atau spesimen yang digunakan untuk pemeriksaan HbA1C adalah sampel darah yang diambil dari pembuluh darah vena.

2.2.4 Hubungan Kadar HbA1c dengan COVID-19

COVID-19 adalah penyakit menular yang memiliki tingkat infeksi dan kematian yang tinggi, terutama pada pasien yang memiliki penyakit dasar seperti diabetes melitus . Gangguan metabolisme yang disebabkan oleh diabetes melitus meningkatkan kerentanan pasien terhadap infeksi serius dan berkepanjangan.²⁸ Diabetes melitus adalah salah satu faktor risiko utama pada pasien COVID-19 terutama jika tidak terkontrol dengan variasi glukosa darah yang signifikan. Diabetes yang tidak terkontrol dapat memengaruhi beberapa aspek respon imun terhadap infeksi virus, yang dapat meningkatkan kemungkinan infeksi sekunder bakteri di paru-paru. Salah satu faktor risiko infeksi berat adalah obesitas pada penderita diabetes melitus Tipe 2.²⁹

Selain itu, ada hubungan langsung antara infeksi virus corona dan pasien diabetes melitus 2. Ketika SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE 2, yang merusak pulau kecil di pankreas dan mengurangi jumlah insulin yang dilepaskan. Subjek dengan diabetes dan terinfeksi SARS-CoV-2 dapat memicu stres dan mengalami peningkatan sekresi hormon hiperglikemik, seperti katekolamin dan glukokortikoid yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa dalam darah, variabilitas glukosa abnormal, dan komplikasi diabetes. Badai sitokin, yang dikenal sebagai tingkat sitokin inflamasi yang sangat tinggi,

dikaitkan dengan kegagalan berbagai organ pada pasien diabetes melitus dan terinfeksi COVID-19.²⁹

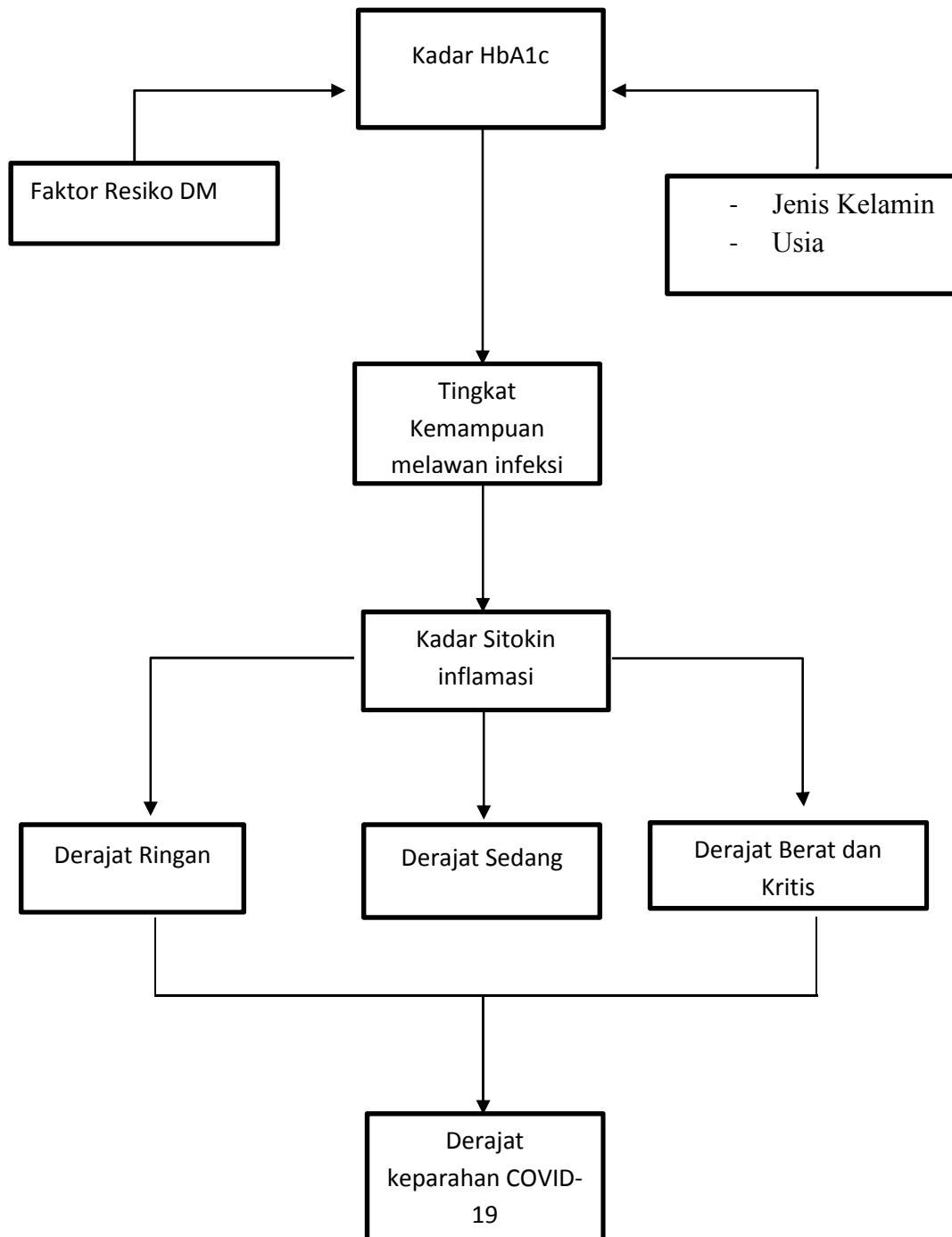
Salah satu standar emas untuk menilai dan memberikan nilai rata-rata kadar glukosa darah selama tiga bulan terakhir adalah HbA1c. Kadar HbA1c yang tinggi terkait dengan kemungkinan komplikasi yang terkait dengan diabetes. Penurunan klinis pasien COVID-19 dilakukan oleh Liu L *et al.* dan Wang Z *et al.*, yang menemukan bahwa ada korelasi yang signifikan antara peningkatan HbA1c dengan penurunan saturasi oksigen dan peningkatan detak jantung pasien. Selain itu, Liu Z *et al.* menemukan bahwa pasien COVID-19 tanpa diabetes lebih sering menunjukkan gejala demam dibandingkan pasien dengan diabetes.³⁰

Hal ini disebabkan oleh penurunan imunitas tubuh dan respons interferon yang rendah akibat kontrol glikemik insufisien. Akibatnya, berbagai infeksi oportunistik dapat muncul. Banyaknya hemoglobin terglisilasi diduga menjadi penyebab penurunan saturasi oksigen pada pasien COVID-19 dengan diabetes melitus, yang membuat virus lebih mudah mereplikasi. Pasien dengan HbA1c yang tinggi menunjukkan peningkatan parameter inflamasi, fungsi ginjal, dan kekentalan darah.³⁰ Ini menunjukkan bahwa peningkatan HbA1c dapat berfungsi sebagai indikator status glikemik jangka panjang yang menunjukkan prognosis pasien COVID-19. Peningkatan HbA1c bersamaan dengan peningkatan proses inflamasi dan kekentalan darah meningkatkan risiko beberapa infeksi yang dapat menyebabkan sepsis. Jika kadar glukosa darah tinggi, maka dapat meningkatkan replikasi virus dan menghambat respons imun antivirus. Selain itu, pasien diabetes melitus lebih cenderung mengalami kekurangan gizi dan lebih rentan terhadap badai sitokin, yang dapat menyebabkan kerusakan lebih cepat daripada pasien non-diabetes melitus.³⁰

Kerusakan sel beta pankreas dan resistensi insulin adalah beberapa mekanisme COVID-19 yang dapat menyebabkan metabolisme glukosa yang tidak normal. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa beberapa virus dapat merusak sel beta pankreas secara langsung, dan *angiotensin converting enzyme-2* (ACE2), yang berfungsi sebagai reseptor SARS-CoV-2, memiliki ekspresi yang lebih tinggi di jaringan endokrin pankreas daripada di jaringan eksokrin.³⁰ Tingkat plasminogen activator inhibitor-1, CRP, serum

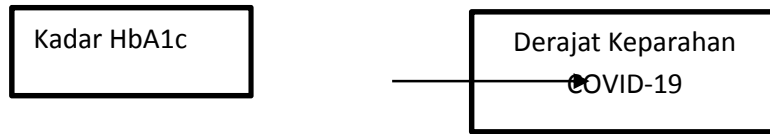
amyloid A, TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 telah ditingkatkan selama otopsi. Namun, analisis imunohistokimia dan tes reaksi berantai polimerase tidak menemukan SARS-CoV-2 pada sel beta pankreas, yang berarti tidak ada bukti kerusakan langsung yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. IL1 β menyebabkan disfungsi sel beta pankreas dan apoptosis, dan tingkat faktor ini dapat turun dengan perubahan gaya hidup dan penurunan berat badan, menunjukkan bahwa penanda inflamasi mungkin terlibat dalam kerusakan sel beta pankreas dan resistensi insulin, yang menyebabkan gangguan metabolis. Faktor inflamasi yang dilepaskan sebagai respons terhadap SARS-CoV-2 juga mungkin terlibat dalam kerusakan sel beta pankreas dan resistensi insulin.^{30,31}

2.3 Kerangka Teori



Gambar 2. 5 Kerangka Teori

2.4 Kerangka Konsep



Gambar 2. 6 Kerangka Konsep

2.5 Hipotesis

- Ha : Terdapat hubungan kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. Pirngadi Medan.
- H0 : Tidak terdapat hubungan kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. Pirngadi Medan

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Desain Penelitian ini menggunakan metode korelasi analitik pendekatan *cross sectional*.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

3.2.1 Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan September sampai dengan Oktober 2023.

3.3 Populasi Penelitian

3.3.1 Populasi Target

Pasien yang terpapar COVID-19.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Pasien positif COVID-19 di RSUD Dr. Pirngadi Medan periode Januari 2021 – Desember 2021.

3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

3.4.1 Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di RSUD Dr. Pirngadi Medan periode Januari 2021 - Desember 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4.2 Cara Pengambilan Sampel

Pengumpulan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan teknik *Consecutive sampling*.

3.5 Estimasi Besar Sampel

Untuk menentukan besar sampel maka rumus yang digunakan sebagai berikut :

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right]} \right)^2 + 3$$

Keterangan :

n = jumlah sampel minimal

Z α = deviat baku dari kesalahan tipe 1 ($\alpha=0,05$) \square 1,64

Z β = deviat baku dari kesalahan tipe 2 ($\beta=0,10$) \square 1,28

r = koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna =
-0,148

In = eksponensial atau log dari bilangan natural

Berdasarkan rumus diatas, maka besar sampel pada penelitian ini adalah :

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right]} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{2,92}{0,5 \ln \left[\frac{0,852}{1,148} \right]} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{2,92}{0,5 \ln(0,742)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{2,92}{-0,514} \right)^2 + 3$$

$$n = 35,27$$

$$n = 36$$

Berdasarkan rumus diatas maka didapatkan estimasi besar sampel minimal 36 sampel.

3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.6.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien yang rawat inap (isolasi dan ICU).
2. Pasien dengan hasil PCR terkonfirmasi positif COVID-19.
3. Pasien dengan usia (15-64 tahun).
4. Pasien yang data rekam medik lengkap (gejala dan HbA1c).

3.6.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien pada rekam medis dengan kondisi yang dapat mempengaruhi pemeriksaan HbA1c, seperti anemia, penyakit hati kronik, hemodialisis, kehamilan post transfusi darah, dan post transplantasi organ.
2. Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang memiliki komorbid lain selain diabetes melitus. Misalnya, penyakit jantung, kanker, penyakit paru kronik.

3.7 Prosedur Kerja

3.7.1 Metode Pengambilan Data

Data yang dikumpulkan merupakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medik di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

3.7.2 Instrumen Penelitian

Instrumen dalam penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medik dari pasien yang terpapar COVID-19 di RSUD Dr. Pirngadi Medan periode Januari 2021 – Desember 2021.

3.7.3 Cara Kerja

1. Peneliti meminta surat persetujuan penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.
2. Peneliti membuat izin ethical clearance dari KEPK Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.
3. Membuat perizinan penelitian untuk bagian bidang penelitian RSUD Dr. Pirngadi

Medan.

4. Peneliti membawa surat persetujuan penelitian ke bidang penelitian RSUD Dr. Pirngadi Medan.
5. Setelah mendapat persetujuan dari pihak RSUD Dr. Pirngadi Medan, peneliti memeriksa kelengkapan rekam medik.
6. Melakukan pengumpulan data sekunder di bagian rekam medik RSUD Dr. Pirngadi Medan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.
7. Mengolah dan menganalisis data yang sudah terkumpul.
8. Peneliti melaporkan hasil penelitian.

3.8 Identifikasi Variabel

3.8.1 Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah Kadar HbA1c.

3.8.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah derajat keparahan COVID-19.

3.9 Defenisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Usia	Merupakan waktu lamanya hidup atau ada. Menurut organisasi Kesehatan dunia (WHO) usia meliputi : 1. Usia remaja (<i>youth</i>):15-24 tahun 2. Usia dewasa muda (<i>young age</i>) : 25-44 tahun 3. Usia pertengahan (<i>middle age</i>) : 45-64 tahun	Rekam medik	1. 15-24 2. 25-44 3. 45-64	Ordinal
2.	Jenis Kelamin	Jenis kelamin yang tertulis pada rekam medik	Rekam medik	1. Perempuan 2. Laki-laki	Nominal
3.	Kadar HbA1c	Kadar HbA1c adalah kadar yang diperoleh dari data rekam medis pemeriksaan laboratorium darah. Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder. Pada penelitian ini, peneliti membagi kadar HbA1c menjadi 3 kelompok : 1. Ringan : 6,5 - 7,5% 2. Sedang : 7,5 – 9% 3. Berat : >9%	Data rekam medis pemeriksaan laboratorium darah.	Ringan : 6,5 - 7,5% Sedang : 7,5 – 9% Berat : >9%	Rasio
4.	Klasifikasi COVID-19	Derajat keparahan COVID-19 adalah derajat keparahan yang diperoleh dari diagnosis data rekam medis Instalasi Gawat Darurat (IGD) yang diklasifikasikan menjadi derajat ringan, sedang, berat, dan kritis. ²³ 1. Ringan : Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fagigue, anoreksia, napas pendek, myalgia. dengan status oksigenasi : SpO ₂ > 95% dengan udara ruangan. 2. Sedang : Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinid pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) dan SpO ₂ 93% dengan suhu udara	Anamnesis/tanda gejala klinis/pemeriksaan fisik (Rekam medik)	1. Ringan 2. Sedang 3. Berat 4. Kritis	Ordinal

ruangan.

3. **Berat** : Pada pasien dengan tanda klinis pneumonia dan frekuensi napas > 30x/menit, distress pernapasan berat, atau SpO₂ <93% pada udara ruangan.
4. **Kritis** : Pasien dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis dan syok sepsis.

3.10 Analisis Data

3.10.1 Analisis Univariat

Analisis Univariat dilakukan untuk menjelaskan gambaran karakteristik pasien COVID-19 dengan Diabetes melitus meliputi jenis kelamin, usia, kadar HbA_{1c}, dan derajat keparahan COVID-19.

3.10.2 Analisis Bivariat

Analisis Bivariat dilakukan untuk mengetahui dua variabel. Untuk mengetahui hubungan kadar HbA_{1c} dengan derajat keparahan COVID-19 uji korelasi *Spearman*. Hasil analisis akan dijadikan dalam bentuk tabel dan dijelaskan dalam bentuk tabel.

