

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *World Health Organization* (WHO), *Coronavirus Disease of 19* (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2).^{1,2,3} Coronavirus adalah keluarga besar virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat. Ada dua jenis coronavirus yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS).⁴ Hewan yang menjadi sumber penularan COVID-19 ini masih belum diketahui, tetapi dari penelitian menyebutkan bahwa SARS ditransmisikan dari pasar ikan Huanan, yang juga menjual binatang ternak dan hewan liar seperti kucing luwak (*civet cats*) ke manusia dan MERS dari unta ke manusia. Adapun muncul hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang kemudian bermutasi dan menginfeksi manusia.⁵

Pada 12 Maret 2020, WHO mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi.¹ *World Health Organization* (WHO) menyatakan sudah lebih dari satu tahun pandemi COVID-19 masih menjadi permasalahan global yang serius dengan jumlah kasus yang setiap harinya terus meningkat. Secara global, Menurut data dari *World Health Organization* (WHO) dan *Public Health Emergency Operating Centre* (PHEOC) Kemenkes hingga 20 Agustus 2021, kasus ini telah teridentifikasi 209.201.939 kasus dengan 4.390.467 Kematian diseluruh dunia. Di Indonesia sendiri hingga 20 Agustus 2021, Pemerintah Republik Indonesia telah melaporkan 3.930.300 orang terkonfirmasi positif dan ada 122.633 kematian terkait COVID-19 yang dilaporkan dan 3.472.951 pasien telah sembuh.⁶

Menurut Perhimpunan Dokter Paru Indonesia penyakit komorbid seperti Diabetes Mellitus (DM), penyakit jantung, penyakit ginjal, autoimun dan penyakit paru lainnya dapat meningkatkan keparahan pasien COVID-19.⁴ Menurut Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 penyakit

penyerta terbanyak kedua setelah hipertensi adalah Diabetes Mellitus (37%) dari 5,891 data yang tersedia dan kasus meninggal (9,2%). Data COVID-19 di Provinsi Sumatera Utara menurut Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI 01 November 2021 terkonfirmasi positif 105,836, pasien sembuh 102,625 dan meninggal 2.887 dengan positif rate 6,22% dan mortality rate 2,73%. Kondisi penyakit penyerta seperti hipertensi 43,9%, DM 26.8%, penyakit jantung 24,4%.⁷

Seseorang dengan Diabetes Mellitus mengalami peningkatan ekspresi reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE2) yang merupakan reseptor utama bagi glikoprotein S pada permukaan SARS-CoV-2 dan MERS-CoV. SARS-CoV-2 ini akan mengikat reseptor target (ACE2) pada manusia terutama pada paru, jantung, dan ginjal, karena peningkatan ekspresi reseptor ACE2 ini dapat lebih meningkatkan keparahan COVID-19, Infeksi dari virus mampu memproduksi reaksi imun yang berlebihan. Pada beberapa kasus, terjadi reaksi yang disebut badai sitokin. Badai sitokin merupakan peristiwa reaksi inflamasi berlebihan dimana terjadi produksi sitokin yang cepat dan dalam jumlah yang banyak sebagai respon dari suatu infeksi. Pelepasan sitokin ini memicu aktivasi sel imun adaptif seperti sel T, neutrofil, dan sel NK, bersamaan dengan terus terproduksinya sitokin proinflamasi. Lonjakan sitokin proinflamasi yang cepat ini memicu terjadinya infiltrasi inflamasi oleh jaringan paru yang menyebabkan kerusakan paru pada bagian epitel dan endotel. Kerusakan ini dapat berakibat pada terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan kegagalan multi organ yang dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat.⁸

Penyandang Diabetes Mellitus rentan terhadap infeksi karena hiperglikemia, gangguan fungsi kekebalan, komplikasi vaskular dan penyakit penyerta seperti hipertensi, dislipidemia, dan penyakit kardiovaskular. Tingkat keparahan dan mortalitas dari COVID-19 secara bermakna lebih tinggi pada pasien dengan Diabetes Mellitus dibandingkan pasien non-Diabetes Mellitus. Penurunan fungsi kekebalan tubuh penyandang Diabetes Mellitus menjadi salah satu faktor pencetus mudahnya COVID-19

untuk menyebar dalam tubuh di masa pandemi ini.⁹ Mortalitas COVID-19 meningkat dengan bertambahnya usia sementara anak-anak diamati kurang rentan terhadap kematian. Studi yang dilakukan oleh Wu dkk. pada tahun 2020, dengan data lebih dari 72.000 kasus pasien COVID-19 di Cina, didapatkan pasien dengan Diabetes Mellitus memiliki angka kematian dua kali lipat dibandingkan dengan angka kematian akibat COVID-19 pada populasi umum yang tidak memiliki Diabetes Mellitus. Hasil tersebut mengindikasikan faktor komorbid berupa Diabetes Mellitus dapat meningkatkan risiko peningkatan keparahan pada pasien COVID-19.¹⁰ Studi yang dilakukan oleh Ashish dkk menyatakan pasien COVID-19 dengan Diabetes Mellitus dapat meningkatkan tingkat keparahan COVID-19 dua kali lipat dibandingkan non-Diabetes Mellitus.¹¹

Murni Teguh Memorial Hospital Medan merupakan rumah sakit yang banyak menangani kasus COVID-19. Berdasarkan hal ini, penelitian ini dilakukan bertujuan untuk melihat apakah dijumpai hubungan Diabetes Mellitus dengan Tingkat Keparahan Pasien COVID-19 Tahun 2020-2021.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat Hubungan Diabetes Mellitus dengan Tingkat Keparahan COVID-19 di Murni Teguh Memorial Hospital Tahun 2020-2021?

1.3 Hipotesis

Terdapat Hubungan Diabetes Mellitus dengan tingkat keparahan pasien COVID-19.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui Hubungan Diabetes Mellitus dengan Tingkat Keparahan Pasien COVID-19 di Murni Teguh Memorial Hospital Medan Tahun 2020-2021.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik usia dan jenis kelamin pasien COVID-19 dengan riwayat Diabetes Mellitus di Murni Teguh Memorial Hospital tahun 2020-2021.
2. Untuk mengetahui gambaran tingkat keparahan pasien COVID-19 di Murni Teguh Memorial Hospital tahun 2020-2021.
3. Untuk mengetahui gambaran hasil pemeriksaan kadar gula darah pada pasien COVID-19 di Murni Teguh Memorial Hospital tahun 2020-2021.
4. Untuk menganalisis hubungan Diabetes Mellitus dengan klasifikasi tingkat keparahan pasien COVID-19.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Peneliti

Menambah pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai peningkatan kadar gula darah pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan tingkat keparahan COVID-19.

2. Pelayanan kesehatan

Bagi pelayanan kesehatan agar memperhatikan kadar gula darah pada pasien COVID-19 untuk mencegah reaksi imun yang berlebihan atau badai sitokin yang dapat meningkatkan tingkat keparahan COVID-19.

3. Pendidikan

Menambah referensi penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan mengenai peningkatan kadar gula darah pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan tingkat keparahan COVID-19.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

2.1.1 Definisi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARSCoV-2). Coronavirus adalah jenis dari virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen.¹²

2.1.2 Epidemiologi COVID-19

Sejak kasus pertama di Kota Wuhan, Provinsi Hubei terjadi peningkatan kasus COVID-19 di China setiap hari dan memuncak diantara akhir Januari hingga awal Februari 2020. Investigasi epidemiologi menunjukkan bahwa sebagian besar kasus dicurigai terkait dengan adanya keberadaan masyarakat yang terpapar di pasar makanan laut Huanan China. Awalnya kebanyakan laporan datang dari Kota Wuhan Provinsi Hubei, Tiongkok hingga menyebar ke Thailand yang merupakan Negara pertama diluar China yang melaporkan kasus pertama COVID-19 yaitu pada tanggal 13 Januari 2020, setelah Thailand Negara berikutnya yang melaporkan kasus pertama COVID-19 adalah Jepang dan Korea Selatan yang kemudian berkembang ke Negara-Negara lain.^{13,14} COVID-19 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah dua kasus. Data 31 Maret 2020 menunjukkan kasus yang terkonfirmasi berjumlah 1.528 kasus dan 136 kasus kematian. Tingkat mortalitas COVID-19 di Indonesia sebesar 8,9%, Angka ini merupakan yang tertinggi di Asia Tenggara.¹⁵

2.1.3 Etiologi dan Virologi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk diantaranya adalah kelelawar dan unta. Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus *betacoronavirus*. Sekuens SARSCoV-2 memiliki kemiripan dengan coronavirus yang diisolasi pada kelelawar, sehingga muncul hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang kemudian

bermutasi dan menginfeksi manusia. Pada kasus COVID-19, Mammalia, burung dan trenggiling diduga sebagai reservoir perantara. Strain coronavirus pada trenggiling adalah yang mirip genomnya dengan coronavirus kelelawar (90,5%).¹⁶

Coronavirus termasuk dalam famili *Coronaviridae*, sub familia *Coronavirinae*, genus *Betacoronavirus*. Subfamili pada coronavirus ini meliputi empat genus: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, dan *Deltacoronavirus*. Termasuk dalam *Alphacoronavirus* antara lain *Human Coronavirus-NL63* (HCoV-NL63), *Porcine Transmissible Gastroenteritis Virus* (TGEV), *Porcine Epidemic Diarrhea Virus* (PEDV), dan *Porcine Respiratory Coronavirus* (PRCV). Termasuk dalam *Betacoronavirus* antara lain SARS-CoV, MERS-CoV, *Bat Coronavirus-HKU4*, *Mouse Hepatitis Virus* (MHV), *Bovine Coronavirus* (BCoV), dan *Human Coronavirus-OC43*. Termasuk dalam *Gammacoronavirus* dan *Deltacoronavirus* antara lain *Avian Infectious Bronchitis Virus* (IBV) dan *Porcine Deltacoronavirus* (PdCV).¹⁷

Gen dari CoV adalah *positive-sense single-stranded RNA* (ssRNA(+)), Virus memiliki diameter 65–125 nm berbentuk bulat. Partikel virus corona mengandung empat protein struktural utama, yaitu protein S (*spike protein*), protein M (*membrane protein*), protein E (*envelope protein*), dan protein N (*nucleocapside protein*).

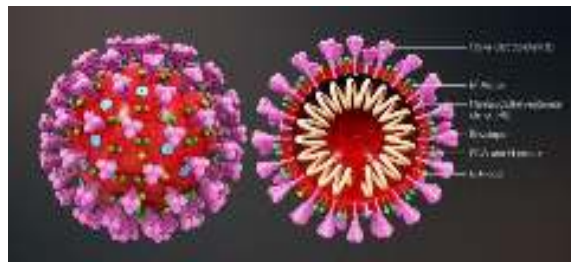
Protein S (*spike protein*) adalah protein transmembran dengan berat molekul sekitar 150 kDa yang berbentuk seperti paku yang berada di bagian luar virus. Protein S adalah salah satu protein antigen utama dari virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. Protein S membentuk homotrimer yang menonjol di permukaan virus dan memfasilitasi pengikatan virus beramplop ke sel inang oleh daya tarik *Angiotensin Converting Enzym* (ACE2) yang diekspresikan dalam sel saluran pernapasan bawah.¹⁸

Protein M merupakan protein yang paling terstruktur secara struktural dan berperan dalam menentukan bentuk amplop virus. Protein ini

dapat mengikat semua protein struktural lainnya. Pengikatan dengan protein M membantu menstabilkan protein N dan mendorong penyelesaian perakitan virus dengan menstabilkan kompleks RNA protein N di dalam virion internal. Protein M merupakan protein yang paling terstruktur secara struktural dan berperan dalam menentukan bentuk amplop virus. Protein ini dapat mengikat semua protein struktural lainnya. Pengikatan dengan protein M membantu menstabilkan protein N dan mendorong penyelesaian perakitan virus dengan menstabilkan kompleks RNA protein N di dalam virion internal.

Protein E merupakan protein terkecil dalam struktur SARS-CoV-2. Protein E berperan dalam produksi dan pematangan virus.

Protein N (*nucleocapside protein*) adalah komponen struktural virus corona yang terlokalisir di regio endoplasma badan Golgi, yang secara struktural terikat pada bahan asam nukleat virus. Karena protein N terikat pada RNA, protein N terlibat dalam proses yang terkait dengan genom virus, siklus replikasi virus, dan respons seluler sel inang terhadap infeksi virus.¹⁸



Gambar 1. Struktur Virus SARS-Cov-2

2.1.4 Cara Penularan Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) dapat ditularkan dari orang ke orang melalui percikan (*droplet*) pernapasan. Penularan ini terjadi ketika seseorang berada dalam kontak dekat (dalam jarak 1m) dengan penderita COVID-19 yang memiliki gejala seperti batuk atau bersin sehingga mukosa

mulut dan hidung atau konjungtiva mata beresiko terkena tetesan / percikan (*droplets*) pernapasan yang berpotensi menyebabkan infeksi. Penularan juga dapat terjadi melalui benda di lingkungan sekitar orang yang terinfeksi (*fomites*). Tetesan atau percikan (*droplet*) dari penderita COVID-19 dapat mengenai dan tinggal di benda dan permukaan sekitar seperti meja, gagang pintu dan pegangan tangga. Seseorang dapat terinfeksi bila menyentuh benda atau permukaan tersebut, kemudian menyentuh mata, hidung atau mulut mereka. Virus corona dapat menular dari hewan ke manusia yang kontak dari hewan tersebut termasuk pada orang yang menjual dan mendistribusikan hewan liar.¹⁹

2.1.5 Faktor risiko Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

1. Penyakit komorbid seperti hipertensi dan Diabetes Mellitus diduga berkaitan dengan peningkatan ekspresi reseptor ACE2.
2. Jenis kelamin laki-laki dan perokok aktif
Distribusi jenis kelamin yang lebih banyak pada laki-laki diduga terkait dengan prevalensi perokok aktif yang lebih tinggi pada laki-laki. Perokok lebih beresiko mengalami COVID-19 diduga juga ada peningkatan ekspresi reseptor ACE2.
3. Pengguna penghambat ACE (ACE-I) atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) beresiko mengalami COVID-19 yang lebih berat.
4. Pasien penyakit hati kronik lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Pasien dengan sirosis hati atau penyakit hati kronik mengalami penurunan respons imun, sehingga lebih mudah terjangkit COVID-19, dan dapat mengalami luaran yang lebih buruk.
5. Pasien kanker lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Kanker diasosiasikan dengan reaksi immunosupresif, sitokin yang berlebihan, supresi induksi agen proinflamasi, dan gangguan maturasi sel dendritik.
6. Kontak erat, termasuk tinggal satu rumah dengan pasien COVID-19 dan riwayat perjalanan ke area terjangkit. Berada dalam satu lingkungan namun tidak kontak dekat (radius 2 meter) dianggap sebagai resiko. Tenaga medis merupakan salah satu populasi tinggi tertular.¹⁶

2.1.6 Manifestasi klinis Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Berdasarkan buku pedoman tatalaksana COVID-19 oleh PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, dan IDAI, COVID-19 dibedakan atas berdasarkan beratnya kasus, yaitu tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis.²⁰

1. Tanpa gejala

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

2. Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia).

3. Sedang

Pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk $SpO_2 > 93\%$.

4. Berat

Pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distres pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg.

5. Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis.

2.1.7 Pemeriksaan Diagnostik COVID-19

Beberapa pemeriksaan diagnostik untuk penegakan COVID-19 adalah sebagai berikut²¹ :

A. Pemeriksaan Antigen-Antibodi

Tes antibodi untuk mendeteksi IgG, IgM, dan IgA. Diagnosis infeksi COVID-19 berdasarkan respons antibodi pasien seringkali hanya dapat dilakukan secara meyakinkan pada tahap pemulihan, saat kesempatan intervensi klinis atau interupsi transmisi penyakit sudah berlalu. Selain itu, keberadaan antibodi yang mengikat SARS-CoV-2 tidak menjamin bahwa antibodi tersebut adalah antibodi yang menetralkan atau memberikan imunitas perlindungan.

B. Pemeriksaan Virologi

Metode yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan *real-time reverse transcription polymerase chain reaction* (rRT-PCR) dan dengan *sequencing*. Sampel dikatakan positif (konfirmasi SARS-CoV-2) bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik SARSCoV-2 atau rRT-PCR positif *betacoronavirus*, ditunjang dengan hasil *sequencing* sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-CoV-2. Hasil negatif palsu pada tes virologi dapat terjadi bila kualitas pengambilan atau manajemen spesimen buruk, spesimen diambil saat infeksi masih sangat dini, atau gangguan teknis di laboratorium. Oleh karena itu, hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi SARSCoV-2, terutama pada pasien dengan indeks kecurigaan yang tinggi.

C. Pengambilan Spesimen

WHO merekomendasikan pengambilan spesimen pada dua lokasi, yaitu dari saluran napas atas (swab nasofaring atau orofaring) atau saluran napas bawah (sputum, *bronchoalveolar lavage* (BAL), atau aspirat endotrakeal). Sampel diambil selama 2 hari berturut turut untuk pasien dalam pengawasan (PDP) dan orang dalam pemantauan (ODP) boleh

diambil sampel tambahan bila ada perburukan klinis. Pada kontak erat risiko tinggi, sampel diambil pada hari 1 dan hari 14. Sampel darah, urin, maupun feses untuk pemeriksaan virologi belum direkomendasikan rutin dan masih belum dianggap bermanfaat dalam praktek di lapangan. Virus hanya terdeteksi pada sekitar <10% sampel darah, jauh lebih rendah dibandingkan swab. Belum ada yang berhasil mendeteksi virus di urin.

2.1.8 Pencegahan COVID-19

Menurut Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19 oleh Kementerian Kesehatan RI revisi ke-5, pencegahan pada individu dilakukan dengan beberapa tindakan seperti:

- a. Membersihkan tangan secara teratur dengan cuci tangan pakai sabun dan air mengalir selama 40-60 detik atau menggunakan cairan antiseptik berbasis alkohol (*hand sanitizer*) minimal 20–30 detik. Hindari menyentuh mata, hidung dan mulut dengan tangan yang tidak bersih.
- b. Menggunakan alat pelindung diri berupa masker yang menutupi hidung dan mulut jika harus keluar rumah atau berinteraksi dengan orang lain yang tidak diketahui status kesehatannya (yang mungkin dapat menularkan COVID-19).
- c. Menjaga jarak minimal 1 meter dengan orang lain untuk menghindari terkena droplet dari orang yang yang batuk atau bersin. Jika tidak memungkinkan melakukan jaga jarak maka dapat dilakukan dengan berbagai rekayasa administrasi dan teknis lainnya.
- d. Membatasi diri terhadap interaksi atau kontak dengan orang lain yang tidak diketahui status kesehatannya.
- e. Saat tiba di rumah setelah bepergian, segera mandi dan berganti pakaian sebelum kontak dengan anggota keluarga di rumah.
- f. Meningkatkan daya tahan tubuh dengan menerapkan pola hidup bersih dan sehat (PHBS) seperti konsumsi gizi seimbang, aktivitas fisik

minimal 30 menit sehari, istirahat yang cukup termasuk pemanfaatan kesehatan tradisional.

- g. Mengelola penyakit penyerta/komorbid agar tetap terkontrol.⁵

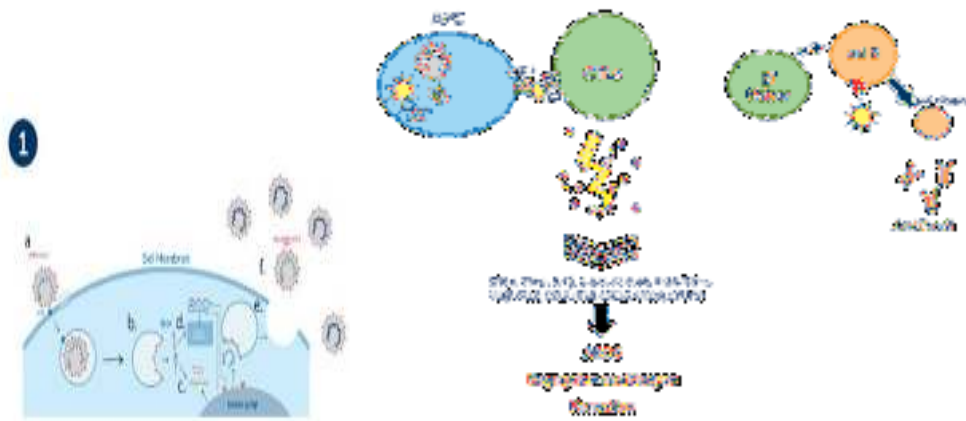
2.1.9 Patogenesis COVID-19

SARS-CoV-2 hanya dapat bereplikasi di dalam sel inang. Tanpa sel inang maka virus tersebut tidak akan hidup. Proses berkembangnya virus terdiri dari beberapa langkah :

1. Perlekatan virus pada permukaan sel inang Protein S pada permukaan SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE-2) pada permukaan sel. Reseptor ACE-2 ini banyak dijumpai pada mukosa nasofaring, mukosa orofaring, sel epitel alveolar, jantung, ginjal dan usus.
2. Penetrasi virus kedalam sel inang Selanjutnya terjadi fusi selubung virus dengan membran sel (endositosis) yang dimediasi reseptor *Transmembrane Serine Protease-2* (TMPRSS2).
3. Pelepasan RNA, Translasi, Transkripsi dan Replikasi
Setelah virus masuk ke sitoplasma, genom RNA akan keluar akibat amplopnya (pembungkus) terkelupas. Genom RNA virus keluar dari selaput virus, sebagian berfungsi sebagai template untuk sintesa RNA dan sebagian berfungsi sebagai mRNA. Genom yang berfungsi sebagai mRNA akan ditranslasikan menjadi berbagai protein dengan bantuan ribosom sel inang. Salah satu protein yang terbentuk adalah *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRP) yang digunakan untuk replikasi RNA. Sebagian genome RNA lain digunakan untuk sintesa RNA negatif, yang akan digunakan untuk template sintesa RNA berikutnya.
4. Pematangan RNA positif akan dibungkus oleh protein pembentuk tubuh virus. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk kedalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid.

5. Pelepasan Virus dikeluarkan dari sel

Virus yang masuk kedalam sel inang dapat dikenali oleh reseptor imun bawaan (*innate*) seperti RNA selanjutnya akan terjadi produksi sitokin pro-inflamasi (IL1, IL6, IL8, TNF alpa dan Interferon). Antigen virus (Ag) akan dipresentasikan kepada *Antigen Presentation Cell* (APC) yang akan menstimulasi respons imun seluler dan humoral. Pelepasan sitokin yang berlebihan akan menimbulkan respons klinis seperti batuk, sesak, sampai penurunan saturasi oksigen, penurunan limfosit atau ARDS.^{3,19}



Gambar 2. Skema replikasi dan patogenesis virus

2.2 Diabetes Mellitus (DM)

2.2.1 Definsi Diabetes Mellitus

DM adalah penyakit yang ditandai adanya hiperglikemia yang disebabkan oleh ketidakmampuan organ pankreas untuk memproduksi insulin karena kurangnya sensitivitas insulin pada sel target tersebut. Abnormalitas pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang ditemukan pada penderita penyakit DM terjadi dikarenakan kurangnya aktivitas insulin pada sel target.²²

2.2.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi DM menurut American Diabetes Association 2020 adalah sebagai berikut²³:

1. Diabetes mellitus tipe 1

Merupakan reaksi autoimun dimana imun menyerang sel beta penghasil insulin. Hal tersebut mengakibatkan tubuh memproduksi insulin dalam jumlah yang sangat sedikit.

2. Diabetes mellitus tipe 2

Merupakan resistensi insulin dikarenakan hilangnya sekresi insulin sel beta pankreas yang secara progresif.

3. Diabetes mellitus gestasional

Merupakan intoleransi glukosa yang berkembang selama trimester kedua atau ketiga kehamilan.

4. Diabetes Mellitus tipe lain

Merupakan DM yang disebabkan oleh penyebab lain seperti sindrom Diabetes monogenik seperti Diabetes neonatal, penyakit eksokrin pankreas (seperti cystic fibrosis dan pankreatitis), penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS dan transplantasi organ²⁴

2.2.3 Manifestasi Klinis Diabetes Mellitus

1. Penurunan berat badan dan adanya rasa lemah

Penurunan berat badan yang berlangsung dalam waktu relatif singkat merupakan salah satu gejala pada DM. Gejala berikutnya adalah adanya rasa lemah yang disebabkan oleh glukosa dalam darah tidak dapat

masuk ke dalam sel sehingga sel kekurangan bahan bakar untuk menghasilkan tenaga. Sumber tenaga yang diperoleh terpaksa diambil dari cadangan lain yaitu sel lemak dan otot yang mengakibatkan penderita kehilangan jaringan lemak dan otot sehingga terjadinya penurunan berat badan.

2. Poliuria atau yang biasa dikenal dengan banyak buang air kecil
3. Polipagia atau yang biasa dikenal dengan banyak makan disebabkan oleh kalori dari makanan yang dimakan kemudian dimetabolisasikan menjadi gula dalam darah tetapi tidak seluruhnya dapat dimanfaatkan yang mengakibatkan penderita selalu merasa lapar
4. Polidipsi (banyak minum)
5. *Extreme fatigue*
6. Pandangan kabur
7. Luka / memar yang lama sembuh
8. Rasa kesemutan, sakit atau kebas pada tangan/kaki.²⁴

2.2.4 Pemeriksaan Diagnostik Diabetes Mellitus

Beberapa pemeriksaan untuk menegakkan diagnostik DM menurut Ilmu Penyakit Dalam:

1. Pemeriksaan kadar glukosa darah (KGD) sewaktu
Pemeriksaan KGD sewaktu pada pasien DM tipe II dilakukan pada pasien dengan gejala klasik seperti poliuria, polidipsia dan polifagia. Glukosa sewaktu diartikan “kapan pun” tanpa memandang terakhir kali makan. Seorang pasien sudah dapat disebut DM bila KGD sewaktu \geq 200 mg/dL (plasma vena)
2. Pemeriksaan kadar glukosa darah (KGD) puasa
Penderita puasa selama 8-12 jam sebelum pemeriksaan dengan menghentikan semua obat dan kalori tambahan.

Interpretasi pemeriksaan KGD puasa sebagai berikut :

- KGD puasa <110 mg/dL dinyatakan normal.
- KGD puasa ≥ 126 mg/dL (diatas) adalah DM.
- KGD puasa 110-126 mg/dL disebut glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

3. Pemeriksaan glukosa jam ke-2 pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)

Pemeriksaan TTGO adalah dengan cara melarutkan 75 gram glukosa pada dewasa, dan 1,25 mg pada anak-anak kemudian dilarutkan dalam air 250-300 ml dan dihabiskan dalam waktu 5 menit. TTGO dilakukan setelah pasien berpuasa selama minimal 8 jam. Penilaian TTGO adalah sebagai berikut:

- Toleransi glukosa normal apabila KGD ≤ 140 mg/dL.
- Toleransi glukosa terganggu apabila KGD > 140 mg/dL
- Toleransi glukosa ≥ 200 mg/dL disebut DM.

4. Pemeriksaan HbA1c

HbA1c merupakan reaksi antara glukosa dengan hemoglobin, yang tersimpan dan bertahan dalam sel darah merah selama 120 hari sesuai dengan umur eritrosit. Kadar HbA1c bergantung pada KGD, sehingga HbA1c menggambarkan rata-rata KGD selama 3 bulan. Pemeriksaan KGD diperlukan untuk pengelolaan DM terutama untuk mengatasi komplikasi akibat perubahan KGD yang terjadi secara mendadak.

Kategori HbA1c :

HbA1c $< 6.5\%$	kontrol glikemik baik
HbA1c 6.5-8%	kontrol glikemik sedang
HbA1c $> 8\%$	kontrol glikemik buruk

Tabel 1. Kategori HbA1c

Kriteria diagnosis DM tipe II menurut Ilmu Penyakit Dalam adalah:

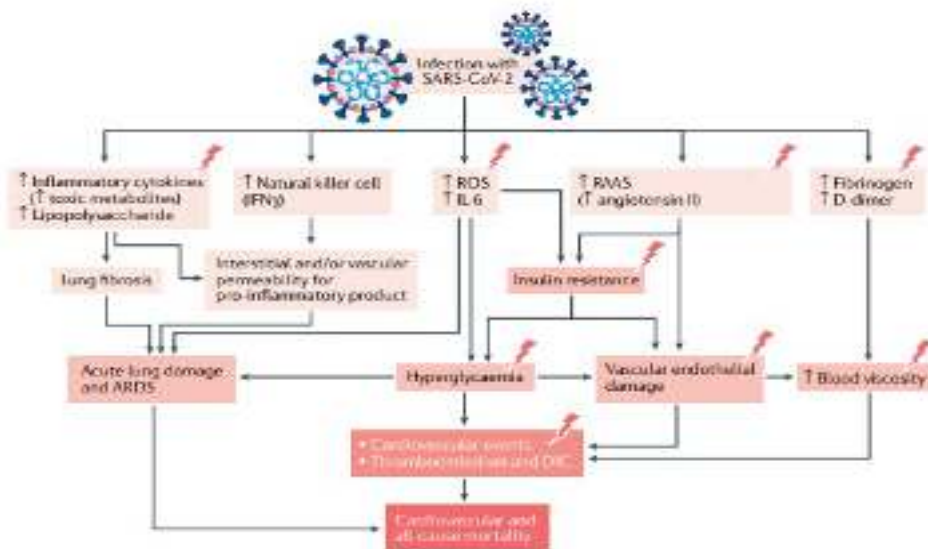
- a. Gejala klasik + KGD sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1mmol/L).
- b. Gejala klasik + KGDpuasa ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L).
- c. KGD 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL (11,1mmol/L).

TTGO dilakukan dengan standar WHO menggunakan beban glukosa setara 75 gram.²⁴

2.3 Hubungan Diabetes Mellitus pada COVID-19

Diabetes Mellitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia atau peningkatan KGD yang tidak terkontrol dalam jangka waktu lama bisa mengakibatkan kerusakan beberapa organ terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. Respon inflamasi dan imunitas terhadap adanya suatu infeksi dipengaruhi oleh KGD. KGD yang tinggi menyebabkan inflamasi kronik dan dapat menurunkan sel-sel imunitas.

DM merupakan suatu penyakit komorbid yang paling rentan terinfeksi COVID-19 dan merupakan salah satu penyakit komorbid yang dilaporkan diderita oleh sebagian pasien COVID-19. Pasien DM rentan terhadap infeksi karena pada pasien DM terjadi gangguan fungsi kekebalan, komplikasi vaskular dan penyakit penyerta seperti hipertensi, dislipidemia, dan penyakit kardiovaskular. Angka morbiditas dan mortalitas pada pasien DM yang terinfeksi COVID-19 sangat tinggi.²⁵

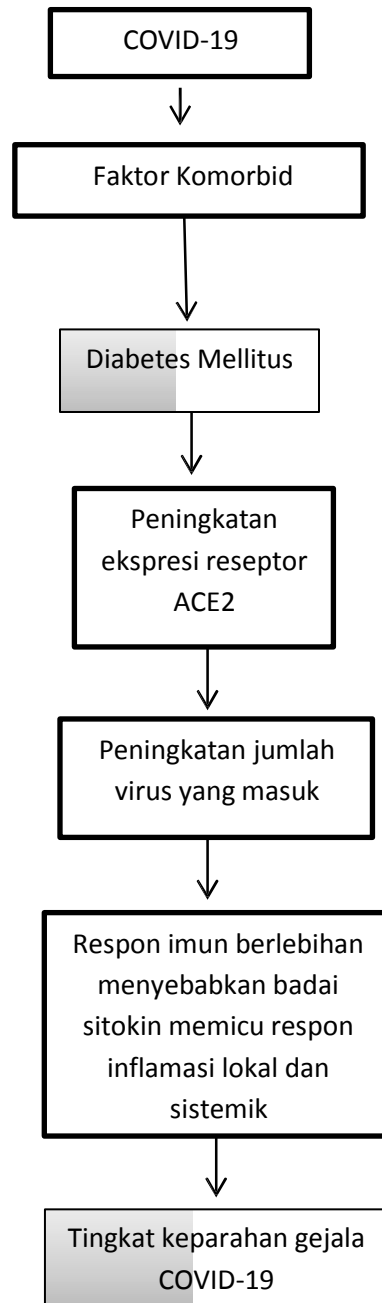


Gambar 3. Mekanisme potensial patogen pada pasien dengan DM2 dan COVID-19

Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan peningkatan tingkat mediator inflamasi dalam darah termasuk inflamasi sitokin, metabolit toksik dan lipopolisakarida. Aktivitasi sel natural killer dapat meningkat atau menurun dan produksi IFN γ dapat meningkatkan permeabilitas interstitial dan vaskular untuk produk pro-inflamasi. Peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat terjadi pada infeksi SARS-CoV-2. Efek-efek ini menyebabkan fibrosis paru, kerusakan paru-paru akut dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Produksi ROS dan aktivasi virus dari sistem *renin-angiotensin-aldosteron system* (RAAS) melalui peningkatan ekspresi angiotensin II dapat menyebabkan resistensi insulin, hiperglikemia dan kerusakan endotel vaskular. Pada penelitian SARS, ditemukan bahwa virus dapat masuk ke pulau Langerhans melalui kombinasi ke *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2), kemudian merusak sel pankreas β . ACE2 diekspresikan di berbagai jaringan dan organ tubuh manusia. Penghambatan jalur sinyal ACE2/Ang1-7 yang signifikan dan peningkatan aktivitas jalur ACE/AngII/AT1R terjadi setelah SARS-CoV-2 mengikat ACE2. Kematian terjadi melalui ketidakseimbangan sistem *Renin-*

Angiotensin System (RAS) dan peningkatan tingkat faktor inflamasi. DM dapat menghambat kemotaksis neutrofil, fagositosis, dan membunuh mikroba intraseluler. Pada pasien DM terjadi penurunan imunitas adaptif yang ditandai dengan keterlambatan awal aktivasi imunitas yang dimediasi sel Th1 dan respon hiperinflamasi yang terlambat. IL-6 memiliki sifat pro-inflamasi pada imunitas bawaan, dan kadarnya dapat berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan dengan profil prokoagulan. Melalui peningkatan stres oksidatif, IL-6 dapat merusak protein, lipid dan DNA, serta merusak struktur dan fungsi tubuh, dan efek ini dapat menyebabkan perkembangan COVID-19 yang cepat pada pasien dengan DM.²⁵

2.4 Kerangka Teori



Keterangan :

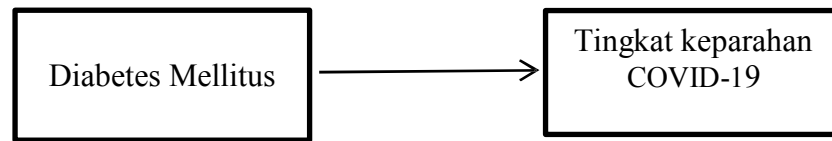


: Diteliti



: Tidak diteliti

2.5 Kerangka Konsep



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan metode *cross-sectional*.

3.2 Tempat dan waktu penelitian

3.2.1 Tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan di Murni Teguh Memorial Hospital Medan di Jalan Jawa No. 2, Kota Medan, Provinsi Sumatera Utara.

3.2.2 Waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan selama periode bulan Januari 2022.

3.3 Populasi

3.3.1 Populasi target

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien COVID-19 yang dirawat inap di Murni Teguh Memorial Hospital Medan.

3.3.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah seluruh pasien COVID-19 dengan riwayat Diabetes Mellitus yang rawat inap di Murni Teguh Memorial Hospital Medan periode Agustus 2020 – Agustus 2021.

3.4 Sampel dan cara pemilihan sampel

3.4.1 Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah data-data pasien COVID-19 yang tercatat di rekam medik Murni Teguh Memorial Hospital Medan tahun 2020-2021 periode Agustus 2020-Agustus 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4.2 Cara pemilihan sampel

Cara pemilihan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan metode *total sampling*.

3.5 Kriteria inklusi dan eksklusi

3.5.1 Kriteria inklusi

1. Pasien dengan hasil PCR positif COVID-19 dengan riwayat Diabetes Mellitus dan hasil pemeriksaan KGD sewaktu $>200\text{mg/dL}$
2. Pasien yang dirawat inap.

3.5.2 Kriteria eksklusi

Pasien COVID-19 dengan riwayat Diabetes Mellitus disertai komorbid lain.

3.6 Prosedur Kerja

3.6.1 Metode pengambilan data

Data yang dikumpulkan merupakan data yang diperoleh dari rekam medik Murni Teguh Memorial Hospital Medan.

3.6.2 Instrumen Penelitian

Instrumen dalam penelitian ini menggunakan data berupa rekam medik pasien COVID-19 di Murni Teguh Memorial Hospital Medan periode Agustus 2020-Agustus 2021.

3.7 Cara kerja

1. Peneliti meminta surat persetujuan penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.
2. Peneliti membuat *ethical clearance* dari KEPK Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.
3. Peneliti membawa surat persetujuan penelitian ke bidang penelitian Murni Teguh Memorial Hospital Medan.
4. Setelah mendapat persetujuan dari pihak Murni Teguh Memorial Hospital Medan, peneliti memeriksa kelengkapan data rekam medik.
5. Peneliti mengambil data rekam medik pasien Diabetes Mellitus dengan COVID-19 berupa usia, jenis kelamin, tingkat keparahan, dan hasil pemeriksaan kadar gula darah.

6. Peneliti memasukkan data rekam medik pasien Diabetes Mellitus dengan COVID-19 berupa usia, jenis kelamin, tingkat keparahan, dan hasil pemeriksaan kadar gula darah ke dalam tabel distribusi.
7. Peneliti menganalisis data rekam medik yang diperoleh.
8. Peneliti melakukan pembahasan terhadap pasien Diabetes Mellitus dengan COVID-19 berupa usia, jenis kelamin, tingkat keparahan dan hasil pemeriksaan kadar gula darah.
9. Peneliti melaporkan hasil penelitian.

3.8 Identifikasi variabel

3.8.1 Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah Diabetes Mellitus.

3.8.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah Tingkat keparahan pasien COVID-19.

3.9 Definisi Operasional

No	Variabel	Defenisi	Alat Ukur	Skala ukur	Hasil Ukur
1.	Usia	Usia saat terdiagnosis COVID-19 yang tertulis pada rekam medik.	Rekam medik	Inteval	1. 25-44 2. 45-60 3. 61-75 4. 76-90
2.	Jenis Kelamin	Jenis kelamin yang tertulis pada rekam medik.	Rekam Medik	Nominal	1. Laki-laki 2. Perempuan

3.	Klasifikasi	Tingkat keparahan	Rekam	Ordinal	1. Sedang
	derajat	penyakit pada pasien	Medik		2. Berat
	keparahan	COVID-19.			3. Kritis
	COVID-19	Berdasarkan buku pedoman tatalaksana COVID-19.			

1. Sedang

Pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk $SpO_2 > 93\%$.

2. Berat

Pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) Ditambah satu dari : frekuensi nafas > 30 x/menit, distress pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg

3. Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis.

4. Diabetes Mellitus	Penderita yang dikatakan Diabetes Mellitus berdasarkan hasil diagnosa dokter yang tercatat dalam rekam medis atau hasil anamnesis serta hasil pemeriksaan kadar gula darah.	Pemeriksaan Laboratorium (Rekam medik)	Rasio	1. Ya (KGD puasa ≥ 126 mg/dL) Atau KGD sewaktu >200 mg/dL 2. Tidak (KGD puasa <126 mg/dl Atau KGD sewaktu <200 mg/dl
----------------------	---	--	-------	---

Tabel 2. Definisi Operasional

3.10 Analisa Data

Analisa data pada penelitian ini dilakukan dengan cara univariat dan bivariat. Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan dan menganalisis karakteristik subjek penelitian, sedangkan analisis bivariat untuk menganalisis hubungan antara Diabetes Mellitus dengan tingkat keparahan COVID-19. Metode analisis bivariat yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji korelasi *Spearman*.