

TESIS

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI MORTALITAS PASIEN
DIABETES MELITUS YANG TERINFEKSI COVID-19**

Factors Affecting Mortality in Diabetes Mellitus Patients With Covid-19

MALIK CHANDRA

C101216205



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

2022

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI MORTALITAS PASIEN
DIABETES MELITUS YANG TERINFEKSI COVID-19**

Factors Affecting Mortality in Diabetes Mellitus Patients With Covid-19

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1(Sp-1)

Program Studi Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

MALIK CHANDRA

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMUPENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI MORTALITAS PASIEN
DIABETES MELITUS YANG TERINFEKSI COVID-19

FACTORS AFFECTING MORTALITY IN DIABETES MELLITUS PATIENTS
WITH COVID-19


Disusun dan diajukan oleh :

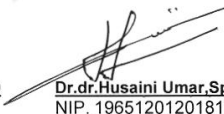
MALIK CHANDRA

Nomor Pokok : C101 216205

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 10 Februari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui



Dr. dr. Himawan Dharmayanti, Sp.PD, K-EMD
NIP. 197404042018015001


Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD
NIP. 19651201201815001

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 196306181990031005


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. MedEd
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Malik Chandra

Nomor Stambuk : C101216205

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Mortalitas Pasien Diabetes Melitus Yang Terinfeksi Covid-19 adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis saya ini terbukti sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 10 Februari 2022

Yang menyatakan,



dr. Malik Chandra

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadiran Allah Subhanahu Wa Ta'ala, Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A,** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED,** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Ulang Bahrn, SpPK(K), Ph.D,** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD** dan **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH,** Ketua dan mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas

kesediaan beliau untuk menerima, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya selama mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

5. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, KP, Sp.P(K), dan Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD-KGH,** Ketua dan mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi saya selama proses pendidikan pada Program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam yang senantiasa membimbing dan memberikan motivasi serta mengawasi saya selama pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD-KEMD** selaku pembimbing penelitian sekaligus pembimbing akademik yang senantiasa membimbing dan memberikan motivasi kepada saya selama proses pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam sampai pada proses penyelesaian tesis ini.
8. **Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD-KEMD** selaku pembimbing penelitian yang telah mengajarkan cara-cara membuat karya ilmiah yang baik dan benar sehingga saya mampu menyelesaikan tesis ini.
9. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai

pengajar yang sangat berjasa dan saya anggap sebagai wakil orang tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu serta pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

10. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini selesai.
11. Para penguji: **Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD,K-EMD, Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD-KGH, Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD,K-EMD, Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, SpP(K), Dr. dr. Femi Syahrani, Sp.PD, K-R, dan Dr. dr. Arifin Seweng, MP.**
12. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islarn Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, RSUD Kondosapata Mamasa, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
13. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
14. Kepada teman-teman **Angkatan Januari 2017** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

15. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **almarhum ayah saya Sjarifuddin dan Ibunda St. Zaenab, istri saya Nurfitriana, anak-anak saya Almira, Izzat, Kareem, saudara saya Camal Effendi, Edy Wahyu, Nurlina, almarhumah ibunda mertua saya Nurpati serta ayahanda mertua Aras Tammauni** atas kasih sayang, dukungan, bantuan dan doa sehingga saya dapat menyelesaikan studi sampai sekarang ini sehingga kelak bisa menjadi manusia yang bermanfaat bagi ummat. Serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah Subhanahu Wa Ta'ala, Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua, amin.

Makassar, 10 Februari 2022

Malik Chandra

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN TESIS.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
ABSTRAK.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Diabetes Melitus.....	5
B. Coronavirus.....	6
C. SARS-CoV-2.....	8
D. Manifestasi Klinis Covid-19.....	10
E. Gangguan fungsi paru-paru pada diabetes melitus.....	13
F. Diabetes melitus dengan Covid-19.....	14

G. Faktor-Faktor Yang Memperberat Pasien DM-Covid-19.....	16
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS.....	19
A. Kerangka Teori.....	19
B. Kerangka Konsep.....	20
C. Hipotesis.....	20
BAB IV METODE PENELITIAN.....	21
A. Desain Penelitian.....	21
B. Waktu dan Tempat Penelitian.....	21
C. Populasi Penelitian.....	21
D. Sampel Penelitian.....	21
E. Jumlah Sampel Penelitian.....	22
F. Metode Pengambilan Sampel.....	22
G. Definisi Operasional.....	22
H. Analisis Data.....	25
I. Alur Penelitian.....	26
BAB V HASIL PENELITIAN.....	27
V.1 Gambaran umum subjek penelitian.....	27
V.2 Analisis faktor-faktor variabel bebas terhadap outcome pasien.....	29
BAB VI PEMBAHASAN.....	31
VI.1 Karakteristik umum subjek penelitian.....	31
VI.2 Analisis faktor-faktor variabel bebas terhadap outcome pasien.....	32
BAB VII PENUTUP.....	34
VII.1 Ringkasan.....	34
VII.2 Kesimpulan.....	34
VII.3 Keterbatasan.....	34

VII.4 Saran.....	35
DAFTAR PUSTAKA.....	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. The Egregious Eleven, delapan pathogenesis DM Tipe-2.....	6
Gambar 2. SARS-CoV-2 dengan mikroskop electron.....	9
Gambar 3. Kerangka teori.....	19
Gambar 4. Kerangka konsep.....	20
Gambar 5. Alur penelitian.....	26

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1.	Statistik deskriptif variabel penelitian.....	27
Tabel 5.2.	Sebaran kategori variabel penelitian.....	28
Tabel 5.3.	Pengaruh faktor risiko terhadap outcome.....	30

DAFTAR SINGKATAN

ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
ACE-2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
CDC	: Centers for Disease Control
COPD	: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COVID-19	: Corona Virus Disease 2019
CVD	: Cardiovascular Disease
DM	: Diabetes Melitus
DPP-4	: Dipeptidyl Peptidase 4
FFA	: Free Fatty Acid
FIO ₂	: Fraction of Inspired Oxygen
GIP	: Glucose dependent Insulinotropic Peptide
GLP-1	: Glucagon Like Peptide 1
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HGP	: Hepatic Glucose Production
IFN	: Interferon
IgG Fc	: Immunoglobulin G Fc
IL	: Interleukin
IP 10	: Inducible Protein 10
MAP	: Mean Arterial Pressure
MCP - 1	: Monocyte Chemoattractant Protein 1
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndrom
NGSP	: National Glycohaemoglobin Standardization Program

PaO ₂	: Parsial Oxygen
RBD	: Reseptor Binding Domain
RBM	: Receptor Binding Motif
RNA	: Ribonucleid Acid
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus 2
SGLT-2	: Sodium Glucose cotransporter 2
T2D	: Type 2 Diabetes
TNF	: Tumor Necrosis Factor

ABSTRAK

Malik Chandra : **Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Mortalitas Pasien Diabetes Melitus Yang Terinfeksi COVID-19** (dibimbing oleh Himawan Sanusi dan Husaini Umar)

Pengantar: Diabetes melitus tipe-2 (DMT2) merupakan penyakit kronis dan sering ditemukan sebagai penyakit penyerta pada COVID-19. Kontrol glikemik yang buruk mungkin berperan dalam memburuknya hasil klinis pada pasien COVID-19 yang mengarah pada peningkatan morbiditas dan mortalitas.

Metode: Studi cross-sectional pasien COVID-19 rawat inap dilakukan di RS dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar dari Mei 2020 hingga Agustus 2020. Status COVID-19 diperoleh dari hasil pemeriksaan polymerase chain reaction untuk SARS-CoV-2, status T2DM diperoleh dengan memeriksa glukosa darah atau HbA1c, dan data karakteristik lainnya. Kematian adalah hasil klinis dalam penelitian kami.

Hasil: 106 subyek data yang terdaftar. Subjek terbanyak adalah laki-laki (n=55; 51,9%), dan berusia 55 – 65 tahun (n=40; 37,7%). Delapan puluh subjek hidup (75,5%) dan 26 subjek meninggal (24,5%). Onset DMT2 \geq 5 tahun memiliki angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan onset < 5 tahun (34,9% vs 17,5%; p=0,041). Faktor lain seperti jenis kelamin, usia, obesitas, hipertensi, dan HbA1c tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam hal kematian.

Kesimpulan: Pasien COVID-19 dengan onset DMT2 lebih dari 5 tahun memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan onset DMT2 kurang dari 5 tahun.

Kata kunci: COVID-19, diabetes mellitus, outcome

ABSTRACT

Malik Chandra: Factors Affecting Mortality In Diabetes Mellitus Patients With COVID-19 (Supervised by Himawan Sanusi and Husaini Umar)

Introduction. Type-2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease and often found as a comorbid in COVID-19. Poor glyceemic control might play a role in worsening of clinical outcome in COVID-19 patients that leads to increase morbidity and mortality.

Methods. A cross-sectional study of hospitalized COVID-19 patients was conducted in dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar from May 2020 to August 2020. COVID-19 status was obtained using real-time polymerase chain reaction for SARS-CoV-2, T2DM status was obtained using blood glucose or HbA1c, and other characteristic data were obtained. Mortality was the clinical outcome in our study.

Result. 106 subjects data were enrolled. Most subjects were male (n=55; 51.9%), and 55 – 65 year-old (n=40; 37.7%). Eighty subjects were survived (75.5%) and 26 subjects did not survive (24.5%). Onset of T2DM \geq 5 years had a higher mortality rate compared to onset $<$ 5 years (34.9% vs 17.5%; p=0.041). Other factors such as gender, age, obesity, hypertension, and HbA1c did not show significant difference in terms of mortality.

Conclusion. COVID-19 patients with onset of T2DM for more than 5 years had a worse mortality compared to the onset of T2DM less than 5 years.

Keyword: COVID-19, diabetes mellitus, outcome

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* yang baru baru ini muncul dan sangat menular.^[1] SARS-CoV-2 terutama menyerang saluran pernapasan dan paru-paru, yang mengarah ke jenis baru pneumonia coronavirus.^[2] Kasus COVID-19 dapat dengan cepat berkembang menjadi Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), syok septik, dan Multiple Organ Dysfunction Syndrom (MODS).^[3] Orang lanjut usia, serta orang-orang yang memiliki penyakit sebelumnya seperti hipertensi, kanker, penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, dan cedera ginjal akut, memiliki risiko yang lebih tinggi untuk perkembangan kasus penyakit COVID-19 menjadi lebih parah, serta risiko tinggi untuk terjadinya kematian.^[4] Bertemu antara dua pandemik global COVID-19 dan diabetes tipe 2 (T2D) telah memperlihatkan suatu keadaan suram bahwa T2D sudah menjadi komorbiditas COVID-19 kedua yang paling umum ^[2]. Namun, bukti terkini yang mengimplikasikan T2D pada prognosis COVID-19 yang lebih buruk sebagian besar berasal dari kohort berukuran relatif terbatas.^[5]

Telah dilaporkan bahwa diabetes dan kadar glukosa plasma merupakan prediktor independen untuk mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan SARS.^[6] Sebuah penelitian retrospektif di Wuhan, Cina mengungkapkan bahwa dari 41 pasien COVID-19, 32% dari mereka memiliki penyakit yang mendasarinya, dan di

antaranya 20% adalah diabetes. Oleh karena itu pasien diabetes bila terinfeksi COVID-19 akan menjadi berat dan memiliki prognosis yang buruk^[7]

Data yang dikumpulkan dari 10 penelitian Cina (n = 14209) tentang karakteristik komorbiditas pada pasien dengan COVID-19, Singh et al. telah melaporkan prevalensi hipertensi, diabetes dan cardiovascular disease (CVD) masing-masing pada 21%, 11%, dan 7%.^[8] Demikian pula, dalam meta-analisis dari 8 penelitian terhadap 46.248 pasien COVID-19, Yang et al. melaporkan prevalensi masing-masing 17%, 8%, dan 5% untuk hipertensi, diabetes dan CVD, pada pasien dengan COVID-19.^[9] Kelompok Kerja Epidemiologi Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit Tiongkok yang menyelidiki 20,982 pasien COVID-19 telah menunjukkan bahwa hipertensi, diabetes, dan CVD terkait masing-masing pada hampir 13%, 5% dan 4%.^[10] Sebaliknya, sebuah penelitian Italia oleh Onder et al. menemukan diabetes sekitar 36%, sementara CVD dikaitkan sekitar 43% dari 355 pasien yang dirawat dengan COVID-19.^[11] Demikian pula, dalam sebuah studi kecil dari 24 pasien dari Amerika Serikat, Bhatraju et al. melaporkan diabetes terkait dengan 58,0% pasien dengan COVID-19.^[12] Sementara penelitian dari kelompok pengawasan COVID-19 Italia (n = 4848) telah menunjukkan bahwa 34% pasien dengan COVID-19 menderita diabetes yang meninggal, tim tanggap COVID-19 dari Centers for Disease Control and Prevention (CDC), AS melaporkan prevalensi 11% dari data 7162 pasien COVID-19.^[13] Di Indonesia studi naratif dan eksploratif oleh Karyono et al melaporkan tiga besar comorbid covid-19 di Indonesia (n-649), hipertensi (52,1%), diabetes melitus (33,6%), penyakit kardiovaskular (20,9%).^[14]

Diabetes, usia tua dan penyakit penyerta lainnya dilaporkan sebagai prediktor bermakna dari morbiditas dan mortalitas.^[15] Peradangan kronis, peningkatan aktivasi koagulasi, gangguan respon imun, dan potensi kerusakan langsung pankreas oleh SARS-CoV-2 mungkin menjadi salah satu mekanisme yang mendasari hubungan antara diabetes dan COVID-19.^[16]

Penyandang diabetes 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 dibandingkan pasien non diabetes. Akibat penurunan fungsi kekebalan tubuh penyandang diabetes menjadi salah satu faktor pencetus mudanya terjadi COVID-19 di masa pandemi ini.^[17]

Berdasarkan hal tersebut di atas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui faktor-faktor apa saja yang mempengaruhi angka mortalitas pasien diabetes yang terinfeksi COVID-19.

B. Rumusan Masalah

Faktor komorbid apa yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien diabetes melitus (DM) yang terinfeksi Covid-19?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum:

Untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi mortalitas pasien diabetes melitus (DM) yang terinfeksi COVID-19

Tujuan Khusus:

Menilai pengaruh hipertensi, lama DM, HbA1c, umur, jenis kelamin, dan obesitas terhadap mortalitas pasien DM yang terinfeksi COVID-19

D. Manfaat Penelitian

Manfaat Akademik

Dengan penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi faktor-faktor apa saja yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien diabetes melitus yang terinfeksi COVID-19, sehingga dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

Manfaat Klinis

Dengan mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien DM yang terinfeksi COVID-19, diharapkan jadi bahan referensi bagi para klinisi dalam rangkaian usaha tatalaksana pasien diabetes melitus utamanya yang dirawat di rumah sakit agar tidak jatuh dalam kondisi yang lebih parah.

BAB II

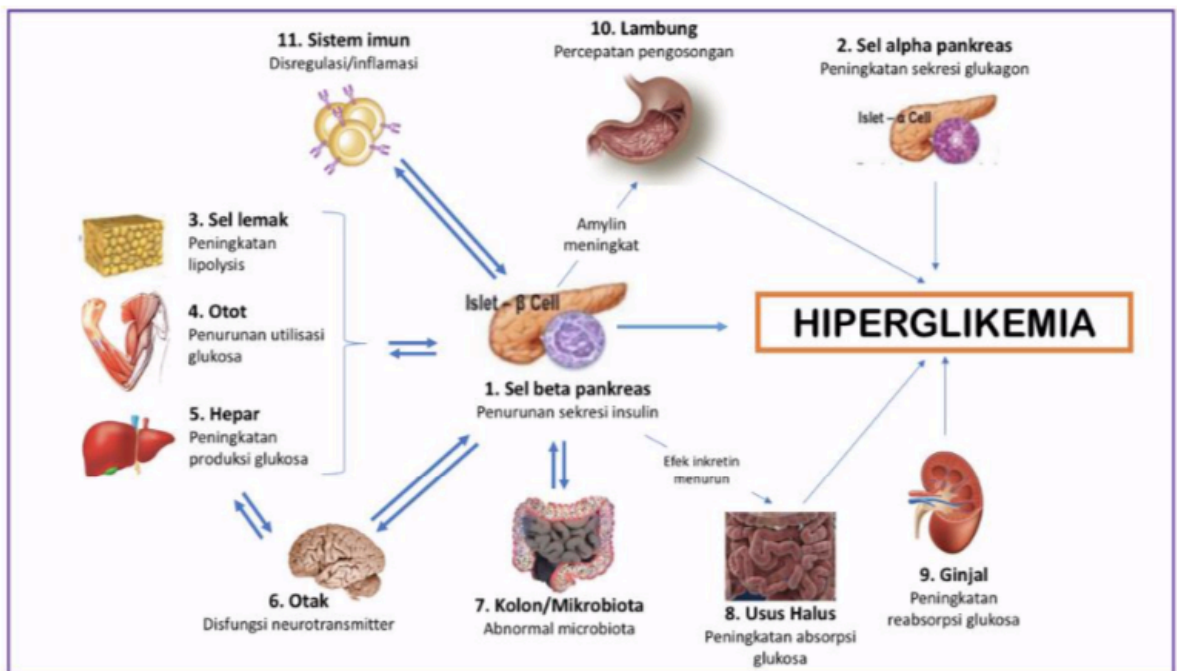
TINJAUAN PUSTAKA

A. DIABETES MELITUS

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. [18]

Resistensi insulin pada sel otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe-2. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alpha pancreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin) yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Saat ini sudah ditemukan 3 jalur patogenesis baru dari *Ominous octet* yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada DM tipe-2. [18]

Schwartz pada tahun 2016 menyampaikan, bahwa tidak hanya otot, liver dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penderita DM tipe-2 tetapi terdapat organ lain yang berperan yang disebutnya sebagai the Egregious Eleven (gambar-1). [18,19]



Gambar 1. *The Egregious Eleven* (dikutip dari Schwarts SS, *et al.*)

Secara garis besar patogenesis DM tipe-2 disebabkan oleh delapan hal (*omnious octet*) berikut : [18,19]

B. CORONAVIRUS

Coronavirus merupakan virus Ribonucleid Acid (RNA) strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. *Coronavirus* tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae*. *Coronaviridae* dibagi dua subkeluarga dibedakan berdasarkan serotipe dan karakteristik genom. Terdapat empat genus yaitu *alpha coronavirus*, *betacoronavirus*, *deltacoronavirus* dan *gamma coronavirus*. [20]

Coronavirus hanya bisa memperbanyak diri melalui sel host-nya. Virus tidak bisa hidup tanpa sel host. Berikut siklus dari *Coronavirus* setelah menemukan sel host sesuai tropismenya. Pertama, penempelan dan masuk virus

ke sel host diperantarai oleh Protein S yang ada dipermukaan virus. Protein S penentu utama dalam menginfeksi spesies host-nya serta penentu tropisnya. Pada studi SARS-CoV protein S berikatan dengan reseptor di sel host yaitu enzim ACE-2 (angiotensin- converting enzyme 2). ACE-2 dapat ditemukan pada mukosa oral dan nasal, nasofaring, paru, lambung, usus halus, usus besar, kulit, timus, sumsum tulang, limpa, hati, ginjal, otak, sel epitel alveolar paru, sel enterosit usus halus, sel endotel arteri vena, dan sel otot polos. Setelah berhasil masuk selanjutnya translasi replikasi gen dari RNA genom virus. Selanjutnya replikasi dan transkripsi dimana sintesis virus RNA melalui translasi dan perakitan dari kompleks replikasi virus. Tahap selanjutnya adalah perakitan dan rilis virus. [20]

Setelah terjadi transmisi, virus masuk ke saluran napas atas kemudian bereplikasi di sel epitel saluran napas atas (melakukan siklus hidupnya). Setelah itu menyebar ke saluran napas bawah. Pada infeksi akut terjadi peluruhan virus dari saluran napas dan virus dapat berlanjut meluruh beberapa waktu di sel gastrointestinal setelah penyembuhan. Masa inkubasi virus sampai muncul penyakit sekitar 3-7 hari. [20]

Studi pada SARS menunjukkan virus bereplikasi di saluran napas bawah diikuti dengan respons sistem imun bawaan dan spesifik. Faktor virus dan sistem imun berperan penting dalam patogenesis. Pada tahap pertama terjadi kerusakan difus alveolar, makrofag, dan infiltrasi sel T dan proliferasi pneumosit tipe 2. Pada rontgen toraks diawal tahap infeksi terlihat infiltrat pulmonar seperti bercak-bercak. Pada tahap kedua, organisasi terjadi sehingga terjadi perubahan infiltrat atau konsolidasi luas di paru. Infeksi tidak sebatas di

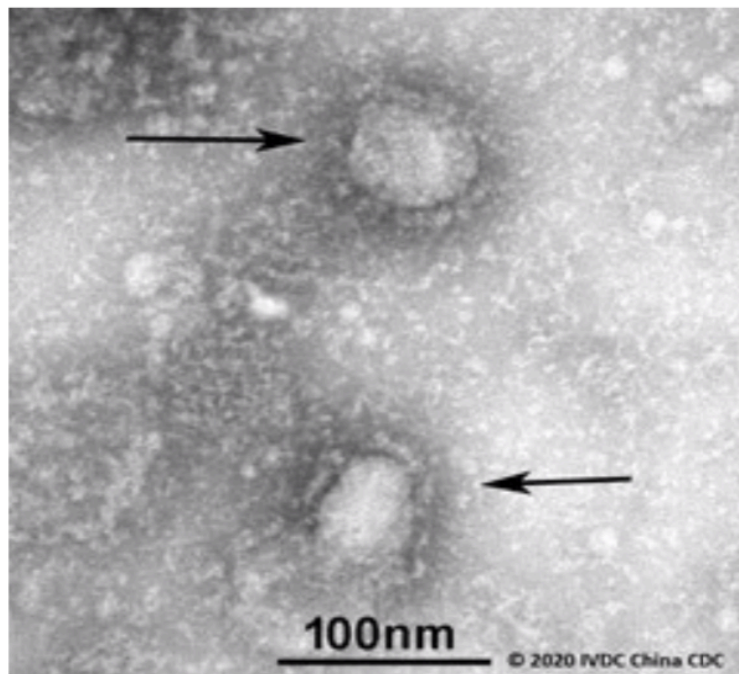
sistem pernapasan tetapi virus juga bereplikasi di enterosit sehingga menyebabkan diare dan luruh di feses, juga urin dan cairan tubuh lainnya. [20]

Studi terbaru menunjukkan peningkatan sitokin proinflamasi di serum seperti IL1B, IL6, IL12, IFN γ , IP10, dan MCP1 dikaitkan dengan inflamasi di paru dan kerusakan luas di jaringan paru-paru pada pasien dengan SARS. Pada infeksi MERS-CoV dilaporkan menginduksi peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi seperti IFN γ , TNF α , IL15, dan IL17. [20]

C. SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2 merupakan *Coronavirus* jenis baru yang menyebabkan epidemi, dilaporkan pertama kali di Wuhan Tiongkok pada tanggal 31 Desember 2019. Analisis isolat dari saluran respirasi bawah pasien tersebut menunjukkan penemuan *Coronavirus* tipe baru, yang diberi nama oleh WHO COVID-19. Pada tanggal 11 Februari 2020, WHO memberi nama penyakitnya menjadi *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. *Coronavirus* tipe baru ini merupakan tipe ketujuh yang diketahui di manusia. SARS-CoV-2 diklasifikasikan pada genus *beta Coronavirus*. Pada 10 Januari 2020, sekuensing pertama genom SARS-CoV-2 teridentifikasi dengan 5 subsekuens dari sekuens genom virus dirilis. Sekuens genom dari *Coronavirus* baru (SARS-CoV-2) diketahui hampir mirip dengan SARS-CoV dan MERS-CoV. Secara pohon evolusi sama dengan SARS-CoV dan MERS-CoV tetapi tidak tepat sama. [20]

Kejadian luar biasa di Wuhan mirip dengan kejadian luar biasa SARS di Guangdong pada tahun 2002. Keduanya terjadi di musim dingin. Apabila dibandingkan dengan SARS, Pneumoni COVID-19 cenderung lebih rendah dari segi angka kematian. Angka kematian SARS mencapai 10% dan MERS 37%. Namun, saat ini tingkat infektivitas virus pneumoni COVID-19 ini diketahui setidaknya setara atau lebih tinggi dari SARS-CoV. Hal ini ditunjukkan oleh R0-nya, dimana penelitian terbaru menunjukkan R0 dari virus pneumoni SARS-CoV-2 ini adalah 4,08. Sebagai perbandingan, R0 dari SARS-CoV adalah 2,0. Coronavirus jenis baru ini bersifat letal namun tingkat kematian masih belum pasti, serta saat ini masih dapat dicegah dan dikontrol. [20]



Gambar 2. Gambaran mikroskopik SARS-CoV-2 menggunakan *transmission electron microscopy*

Pada SARS-CoV-2 ditemukan target sel kemungkinan berlokasi di saluran napas bawah. Virus SARS-CoV-2 menggunakan ACE-2 sebagai

reseptor, sama dengan pada SARS-CoV. Sekuens dari RBD (Reseptor-binding domain) termasuk RBM (receptor- binding motif) pada SARS-CoV-2 kontak langsung dengan enzim ACE 2 (angiotensin-converting enzyme 2). Hasil residu pada SARS-CoV-2 RBM (Gln493) berinteraksi dengan ACE 2 pada manusia, konsisten dengan kapasitas SARS-CoV-2 untuk infeksi sel manusia. Beberapa residu kritis lain dari SARS-CoV-2 RBM (Asn501) kompatibel mengikat ACE2 pada manusia, menunjukkan SARS-CoV-2 mempunyai kapasitas untuk transmisi manusia ke manusia. Analisis secara analisis filogenetik kelelawar menunjukkan SARS-CoV-2 juga berpotensi mengenali ACE 2 dari beragam spesies hewan yang menggunakan spesies hewan ini sebagai inang perantara. Pada penelitian 41 pasien pertama pneumonia COVID-19 di Wuhan ditemukan nilai tinggi dari IL1 β , IFN γ , IP10, dan MCP1, dan kemungkinan mengaktifkan respon sel T-helper-1 (Th1). Selain itu, berdasarkan studi terbaru ini, pada pasien-pasien yang memerlukan perawatan di ICU ditemukan konsentrasi lebih tinggi dari GCSF, IP10, MCP1, MIP1A, dan TNF α dibandingkan pasien yang tidak memerlukan perawatan di ICU. Hal tersebut mendasari kemungkinan adanya cytokine storm yang berkaitan dengan tingkat keparahan penyakit. Selain itu, pada infeksi SARS-CoV- 2 juga menginisiasi peningkatan sekresi sitokin T-helper-2 (seperti IL4 dan IL10) yang berperan dalam menekan inflamasi, yang berbeda dengan infeksi SARS-CoV.^[20]

D. MANIFESTASI KLINIS COVID-19.

Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang atau berat. Gejala klinis utama yang muncul yaitu demam (suhu >38°C), batuk dan

kesulitan bernapas. Selain itu dapat disertai dengan sesak memberat, fatigue, mialgia, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala saluran napas lain. Setengah dari pasien timbul sesak dalam satu minggu. Pada kasus berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok septik, asidosis metabolik yang sulit dikoreksi dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari. Pada beberapa pasien, gejala yang muncul ringan, bahkan tidak disertai dengan demam. Kebanyakan pasien memiliki prognosis baik, dengan sebagian kecil dalam kondisi kritis bahkan meninggal. Berikut sindrom klinis yang muncul jika terinfeksi [20]

a. Tidak berkomplikasi

Kondisi ini merupakan kondisi teringan. Gejala yang muncul berupa gejala yang tidak spesifik. Gejala utama tetap muncul seperti demam, batuk, dapat disertai dengan nyeri tenggorok, kongesti hidung, malaise, sakit kepala, dan nyeri otot. Perlu diperhatikan bahwa pada pasien dengan lanjut usia dan pasien *immunocompromises* presentasi gejala menjadi tidak khas atau atipikal. Selain itu, pada beberapa kasus ditemui tidak disertai dengan demam dan gejala relatif ringan. Pada kondisi ini pasien tidak memiliki gejala komplikasi diantaranya dehidrasi, sepsis atau napas pendek.

b. Pneumonia ringan.

Gejala utama dapat muncul seperti demam, batuk, dan sesak. Namun tidak ada tanda pneumonia berat. Pada anak-anak dengan pneumonia tidak berat ditandai dengan batuk atau susah bernapas atau tampak sesak disertai napas cepat atau takipneu tanpa adanya tanda pneumonia berat.

c. Pneumonia berat

Pada pasien dewasa :

Gejala yang muncul diantaranya demam atau curiga infeksi saluran napas

Tanda yang muncul yaitu takipnea (frekuensi napas: $> 30x$ /menit), distress pernapasan berat atau saturasi oksigen pasien $<90\%$ udara luar.

d. *Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS)*

Onset baru atau perburukan gejala respirasi dalam 1 minggu setelah diketahui kondisi klinis. Derajat ringan beratnya ARDS berdasarkan kondisi hipoksemia. Hipoksemia didefinisikan tekanan oksigen arteri (PaO₂) dibagi fraksi oksigen inspirasi (FIO₂) kurang dari < 300 mmHg.

e. Sepsis

Sepsis merupakan suatu kondisi respons disregulasi tubuh terhadap suspek infeksi atau infeksi yang terbukti dengan disertai disfungsi organ. Tanda disfungsi organ perubahan status mental, susah bernapas atau frekuensi napas cepat, saturasi oksigen rendah, keluaran urin berkurang, frekuensi nadi meningkat, nadi teraba lemah, akral dingin atau tekanan darah rendah, kulit mottling atau terdapat bukti laboratorium koagulopati, trombotopenia, asidosis, tinggi laktat atau hiperbilirubinemia.

f. Syok septik

Definisi syok septik yaitu hipotensi persisten setelah resusitasi volum adekuat sehingga diperlukan vasopressor untuk mempertahankan MAP ≥ 65 mmHg dan serum laktat > 2 mmol/L.

E. GANGGUAN FUNGSI PARU-PARU PADA DIABETES MELITUS

Gangguan fungsi paru pada penderita diabetes dapat bergantung pada kontrol glikemik jangka panjang lamanya diabetes serta kehadiran mikroangiopati sistemik. Ini merupakan indeks klinis dari paparan hiperglikemia. [21]

Semakin banyak bukti menunjukkan keterlibatan mikrosirkulasi paru dalam kerusakan arteri "hiperglikemik". Di satu sisi, penebalan epitel alveolar dan lamina basal kapiler paru adalah gambaran histologis dari pasien diabetes yang menunjukkan adanya mikroangiopati paru. Di sisi lain, banyak pengamatan dapat ditemukan dalam literatur ilmiah tentang perubahan volume statis dan difusi alveolo-kapiler pada subjek diabetes tipe 1 dan tipe 2. [22]

Sebagian besar studi juga menunjukkan pengurangan cadangan mikrovaskuler alveolar serta disfungsi yang dihasilkan terutama dari hilangnya luas permukaan dan penebalan membran. Pada otopsi paru-paru dengan diabetes menunjukkan mikroangiopati yang melibatkan kapiler paru-paru dan septum alveolum serta arteriol pleural, termasuk membran basal epitel dan kapiler yang menebal, hyalinosis vaskular, fibrosis nodular intraseptal, granuloma, dan proteinosis fokal dengan emfisema seperti pelepasan septum. [23]

Paru-paru dari individu dengan diabetes menunjukkan akumulasi kolagen dan elastin dengan kerusakan jaringan ikat. Perubahan parenkim yang didapatkan pada otopsi meliputi kongesti, histiositosis, hipertrofi otot septum interstitial dan otot polos, hiperplasia pneumokokus tipe 2, penebalan basement

membran, area fibrosis, dan obliterasi septum, dirangkum oleh Hsia dan Raskin. [24]

Diabetes atau hiperglikemia subklinis dapat mengubah regulasi jalur inflamasi, menambah respons inflamasi di paru-paru sebagai akibat dari penurunan ventilasi kronis. Mediator inflamasi yang terlibat dalam patogenesis COPD dan diabetes, seperti IL-1, IL-6, dan tumor necrosis factor. [25]

F. DIABETES DENGAN COVID-19

Baru-baru ini, beberapa penelitian menemukan bahwa prevalensi diabetes pada pasien dengan covid-ringan dapat berkisar dari 5,7% hingga 5,9%, sedangkan prevalensi diabetes mellitus tipe 2 pada pasien dengan covid-19 berat telah meningkat tajam dari 22,2% hingga 26,9%. Bukti epidemiologis ini menunjukkan peran penting diabetes pada pasien dengan covid-19 yang parah. Diabetes dan hiperglikemia dilaporkan memperburuk peradangan dengan meningkatkan pelepasan tumor necrosis factor α (TNF α) dan interleukin (IL) 10. Selain itu, diabetes dapat menyebabkan disfungsi paru-paru, seperti penurunan volume ekspirasi paksa dan kapasitas vital paksa. Oleh karena itu, diabetes bisa menjadi faktor risiko untuk COVID-19. [8]

Pada pasien dengan diabetes, disfungsi paru yang melibatkan volume paru, kapasitas difusi paru, kontrol ventilasi, tonus bronkomotor, dan persarafan bronkial neuroadrenergik telah dilaporkan, yang dapat menjelaskan kecenderungan perburukan pada pasien dengan COVID-19 dan T2D [26]. Pada saat yang sama, respon imun yang tidak teratur yang disebabkan oleh T2D kemungkinan juga bertanggung jawab untuk peningkatan keparahan penyakit

COVID-19 pada pasien dengan T2D yang ditandai dengan limfopenia dan peningkatan kadar neutrofil, serum CRP, dan IL-6. Temuan ini sesuai dengan disregulasi sistem kekebalan yang diamati pada pneumonia yang dipicu infeksi coronavirus lainnya^[27]. Selain itu, T2D dikaitkan dengan aktivasi sistem renin-angiotensin di jaringan yang berbeda^[28]. Sebagai bahan pertimbangan SARS-CoV-2 menggunakan angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) untuk masuk mengikat dan mendapatkan sel yang terinfeksi dan mengurangi ekspresi ACE2, aktivitas berlebih dari sistem reninangiotensin juga dapat berkontribusi pada peningkatan risiko buruk pada pasien dengan COVID-19 dan diabetes. Dalam hal ini, penerapan inhibitor sistem renin-angiotensin mungkin memiliki efek terapeutik pada pasien dengan COVID-19 dan T2D yang sudah ada sebelumnya.^[29]

Mekanisme potensial lainnya adalah bahwa hiperglikemia adalah faktor risiko kematian. Hiperglikemia yang diinduksi oleh diabetes dikaitkan dengan glikosilasi agresif, yang menyebabkan produksi berlebih produk akhir glikasi. Dan glikosilasi yang menyimpang dianggap terkait dengan disfungsi imunoglobulin. Disregulasi dalam glikosilasi domain IgG Fc dapat menyebabkan kerentanan terhadap penyakit menular. Selain itu, disfungsi IgG dapat mengganggu fungsi pembersihan antara antigen sel phagocytic (seperti bakteri atau virus) yang dapat memperburuk infeksi yang serius. Dan hiperglikemia mungkin disebabkan oleh alasan berikut: (1) Pasien dengan koinfeksi-19 yang parah tidak dapat mengonsumsi makanan secara teratur, dan dukungan nutrisi terutama melalui infus cairan intravena. (2) COVID-19 dapat menyebabkan disfungsi penyerapan gastrointestinal. (3) Pengobatan steroid. (4)

Infeksi itu sendiri dapat menyebabkan fluktuasi glukosa darah. Covid-19 dilaporkan menggunakan ACE2 sebagai reseptor yang diekspresikan dalam paru-paru, pankreas dan jaringan lain. COVID-19 dapat berikatan dengan ACE2 di pankreas, yang dapat merusak fungsi pankreas dan menyebabkan hiperglikemia.^[30]

G. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPERBERAT PASIEN DM-COVID-19.

Pasien **pria** memiliki ekspresi enzim ACE-2 lebih tinggi yang dapat diatur oleh hormon seks pria sehingga membuat mereka lebih beresiko terkena SARS-CoV-2 dan hasil klinis yang buruk. Ekspresi ACE2 yang dikodekan oleh gen ACE2 terletak pada kromosom X sehingga memungkinkan perempuan berpotensi heterozigot sedangkan laki-laki yang pasti homozigot memungkinkan laki-laki berpotensi menjadi pengeksresi ACE2 yang tinggi.^[31]

Orang tua sangat rentan untuk mengembangkan lebih banyak infeksi karena kekebalan alami menurun secara bertahap pada usia yang lebih tua^[32]. penurunan fungsi organ pada usia yang lebih tua atau penggunaan beberapa obat karena komorbiditas^[33]. sebuah penelitian terbaru menunjukkan bahwa dibandingkan dengan anak yang lebih muda, ACE2 secara signifikan lebih tinggi pada anak yang lebih tua ($p = 0,01$), dewasa muda ($p < 0,001$), dan orang dewasa ($p = 0,001$) yang mungkin sebagian dapat menjelaskan mengapa kematian secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang lebih tua, seperti yang diidentifikasi dalam penelitian ini^[34].

Peningkatan ekspresi ACE2 pada tingkat mRNA dan protein ditemukan pada pasien dengan penyakit gagal jantung dasar, yang menunjukkan bahwa jika

terinfeksi oleh SARS-CoV-2, pasien ini mungkin memiliki risiko serangan jantung yang lebih besar dan hasil klinis yang merugikan secara berurutan^[35].

Pengamatan dari populasi diabetes dari negara-negara berpenghasilan tinggi, di mana komplikasi mikrovaskular (seperti penyakit ginjal diabetes) lebih terkait dengan **durasi diabetes** daripada komplikasi makrovaskular. Resiko relatif untuk kematian ginjal meningkat dengan durasi diabetes yang lebih lama (sekitar 50% peningkatan lebih lanjut dalam resiko relatif per 5 tahun durasi yang lebih lama) agak lebih besar daripada yang terlihat pada penelitian sebelumnya, mungkin mencerminkan kontrol glikemik yang lebih buruk atau penggunaan sistem renin-angiotensin yang rendah, blokade, atau keduanya^[36].

HbA1c 9% atau lebih tinggi dikaitkan dengan sekitar dua kali lipat risiko kematian terkait penyakit vaskular, ginjal, atau infeksi dibandingkan dengan HbA1c kurang dari 9%. Perbedaan median HbA1c antara kedua kelompok ini adalah sekitar 4% (10,9% vs 7,0%). Percobaan skala besar dari kontrol glikemik intensif versus standar berhasil mencapai perbedaan 0,9% dalam HbA1c (7,7% vs 6,8%), yang, selama sekitar 5 tahun, diterjemahkan ke pengurangan risiko infark miokard 15%, pengurangan risiko kejadian kardiovaskular utama sekitar 10%,19 dan pengurangan penanda penyakit ginjal progresif sebesar 20%^[37].

Pada pasien **hipertensi** dengan COVID-19 terjadi peningkatan ekspresi ACE-2 yang menyebabkan tingginya kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2, terutama pengobatan dengan angiotensin II receptor blocker (ARB) dan angiotensin converting anzyme inhibitor (ACEi) hal tersebut dapat berujung pada perburukan infeksi SARS CoV-2 akibat peningkatan ikatan virus dengan sel target yang memanfaatkan ACE-2. Reseptor ACE-2 diekspresikan oleh sel

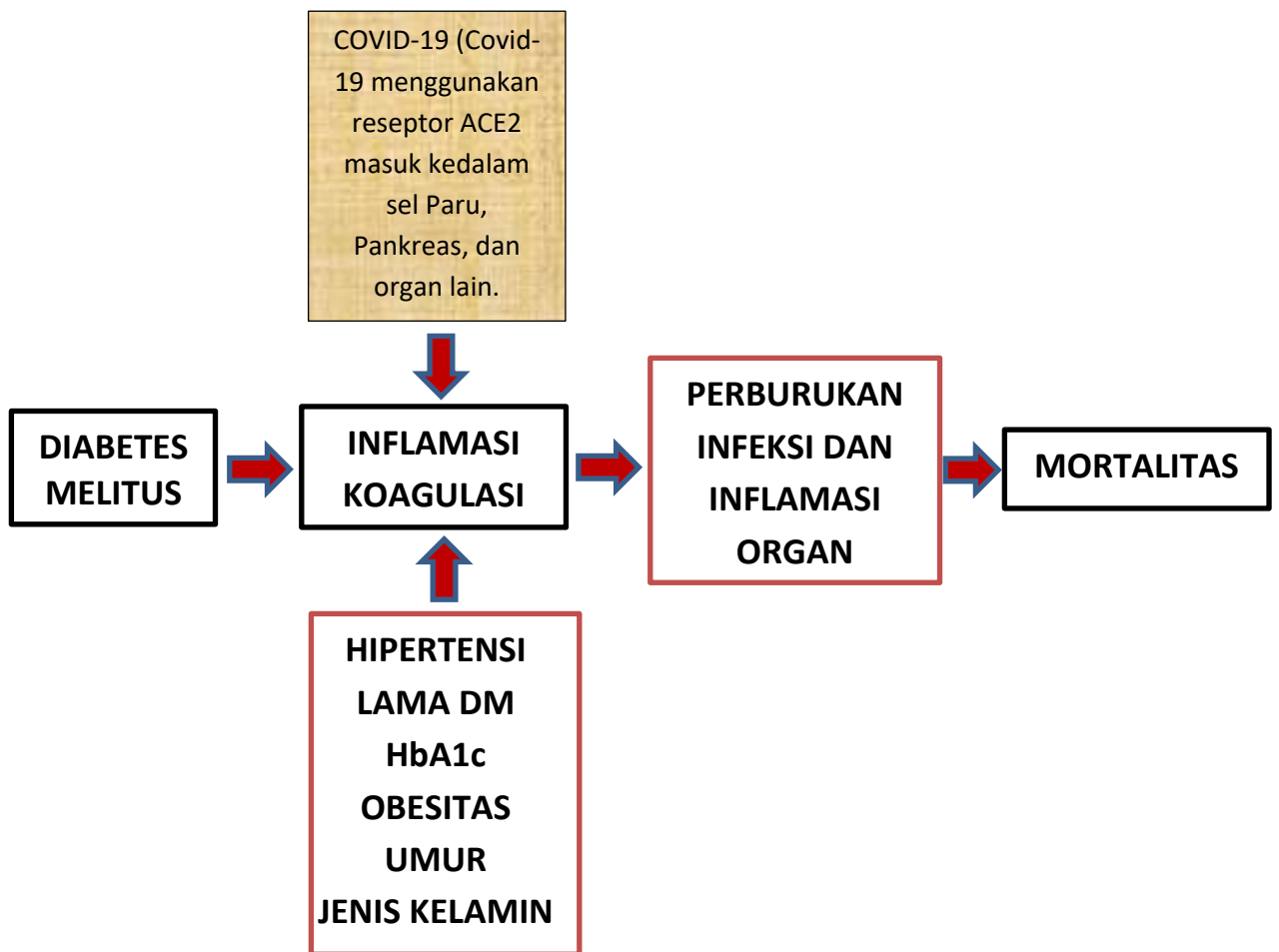
endothelial sehingga disfungsi pada sel endotel vascular yang sering terjadi pada pasien hipertensi dapat meningkatkan ekspresi reseptor ACE-2 sehingga disfungsi endotel vascular pada pasien COVID-19 dengan hipertensi meningkatkan keparahan infeksi dan hingga risiko kematian [38]. Beberapa penelitian justru menunjukkan bahwa ACE-2 memiliki efek protektif dari cedera paru. ACE-2 mengubah bentuk angiotensin II menjadi angiotensin 1-7 yang menurunkan reaksi inflamasi dari angiotensin II dan meningkatkan potensi efek anti inflamasi pada angiotensin 1-7[39].

Pada kondisi **obesitas** jaringan adiposa menginduksi inflamasi kronis dengan peningkatan IL-6 dan TNF alfa yang konsisten pada sirkulasi. Hal tersebut menginduksi peningkatan infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa. Konsentrasi IL-6 dan TNF alfa pada serum menjadi faktor prediktor peningkatan derajat keparahan dan risiko kematian pada pasien COVID-19[40]. Gangguan pada respon imun akibat obesitas menurunkan respon sel sitotoksik pada sel imunokompeten yang menjadi peran utama sebagai antiviral[41]. Reseptor ACE-2 yang diekspresikan pada jaringan adiposa lebih banyak dibandingkan pada paru[42].

BAB III

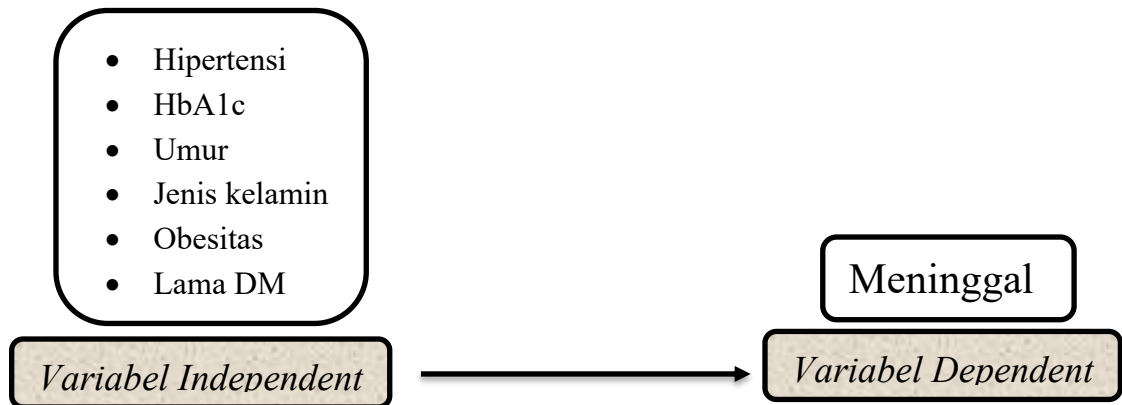
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

A. KERANGKA TEORI



Gambar 3. Kerangka Teori

B. KERANGKA KONSEP



Gambar 4. Kerangka konsep

C. HIPOTESIS

- Proporsi mortalitas pada pasien DM yang terinfeksi COVID-19 dan menderita hipertensi lebih tinggi dibandingkan yang tidak hipertensi.
- Proporsi mortalitas pada pasien DM yang terinfeksi COVID-19 dengan lama DM > 5 tahun lebih tinggi dibandingkan lama DM < 5 tahun.
- Proporsi mortalitas pada pasien DM yang terinfeksi COVID-19 yang memiliki HbA1c $\geq 7\%$ lebih tinggi dibandingkan HbA1c < 7%.
- Proporsi mortalitas pada pasien DM yang terinfeksi COVID-19 pada usia tua lebih tinggi dibandingkan usia muda.
- Proporsi mortalitas pada pasien DM yang terinfeksi COVID-19 pada pria lebih tinggi dibandingkan wanita..
- Proporsi mortalitas pada pasien DM yang terinfeksi COVID-19 dengan obesitas lebih tinggi dibandingkan yang bukan obesitas.