

TESIS

HUBUNGAN KADAR GULA DARAH SEWAKTU SAAT MASUK RUMAH SAKIT DAN HbA1c DENGAN MORTALITAS COVID-19

*Association Of Hospital Admission Random Blood Glucose
And HbA1c With COVID-19 Mortality*

Disusun dan Diajukan Oleh

FAIZAL AWALUDDIN

C015181012



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**HUBUNGAN KADAR GULA DARAH SEWAKTU SAAT MASUK
RUMAH SAKIT DAN HbA1c DENGAN MORTALITAS COVID-19**

*Association Of Hospital Admission Random Blood Glucose And
HbA1c With COVID-19 Mortality*

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

FAIZAL AWALUDDIN

C015181012

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN KADAR GULA DARAH SEWAKTU SAAT MASUK RUMAH SAKIT
DAN HbA1c DENGAN MORTALITAS COVID-19

ASSOCIATION OF HOSPITAL ADMISSION RANDOM BLOOD GLUCOSE
And HbA1c WITH COVID-19 MORTALITY

Disusun dan diajukan oleh :

FAIZAL AWALUDDIN

Nomor Pokok : C015181012

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi SubSpesialis Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 10 Agustus 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



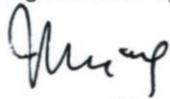
Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD
NIP. 196512011996031001

Pembimbing pendamping



dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI
NIP. 197006132001121002

Ketua Program Studi Spesialis 1 (Sp1)



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. Dr. dr. Hafani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama: dr. Faizal Awaluddin

NIM: C015181012

Program Studi: Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan Kadar Gula Darah Sewaktu Saat Masuk Rumah Sakit Dan HbA1c Dengan Mortalitas COVID-19 ” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa 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 Agustus 2023



dr. Faizal Awaluddin

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Djamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK.** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Sekertaris Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam, pembimbing laporan kasus sekaligus guru dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru dan orangtua yang senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini.
3. **Dr. dr. Andi Muh. Takdir Musba, Sp.An, KMN,** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH**, selaku guru besar kami dan juga mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu mendidik, membimbing, mengarahkan, dan memberi nasihat kepada saya. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD**, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua dan suri tauladan untuk saya selama ini.
6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **Dr. dr. Rahmawati Minhajat, Sp.PD, K-HOM** selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus guru dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini yang telah banyak membimbing selama saya pendidikan.
8. **Dr. dr. Husaini Umar, SpPD, K-EMD dan dr. Sudirman Katu, SpPD, K-KPTI** selaku Pembimbing 1 Penelitian dan Pembimbing 2 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam

membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya.

9. **Dr. dr. Faridin HP, SpPD, KR** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
11. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
12. Para penguji: Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, KEMD, Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P
13. **dr. Nasrum Machmud, SpPD, K-GH dan dr. Akhyar Albaar, SpPD, K-GH** yang selalu saya repotkan selama ini dan memberikan nasehat-nasehat kepada saya selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.
14. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang saya cintai

dan selalu repotkan selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima kasih sudah sabar direpotkan oleh saya dan terima kasih bantuannya selama ini.

16. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik, **Angkatan Juli 2018**. Berkat kalian semua, saya bisa menjadi saya yang sekarang, menjadi pribadi yang lebih baik. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga yang selalu mendukung saya. Terima kasih kepada kalian **dr. Muhammad Yusuf Irianto, Sp.PD, dr. Vandy Dwi Putra, Sp.PD, dr. Jimmy Diwindang, Sp.PD, dr. Ivo Ariandi, Sp.PD, dr. Adeh Mahardika, Sp.PD, dr. Erwin Clesia, Sp.PD, dr. Resti Anjelina Waji, Sp.PD, dr. Henny Stephani, Sp.PD, dr. Restu Rantetondok, Sp.PD, dr. Nur Fatma, Sp.PD, dr. Nurfathanah, Sp.PD, dr. Jumiaty Satrul, Sp.PD, dr. Rina Budiarti, Sp.PD, dr. Erzamtya, Sp.PD, dr. Khalif Ranroe dan dr. Reza Primaguna**.
17. Kepada Kaisar FC, Kalian luar biasa, dan kita sudah sampai di titik mengenal satu sama lain hingga berakhir menjadi keluarga.
18. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
19. Kepada Bunda Nurlian (Aci), yang selalu membantu saya selama pendidikan Ilmu Penyakit Dalam, sanagt besar jasmu, dan kuucapkan terimakasih.
20. Kepada anak-anak saya **Muhammad Kahfi Faizal dan Kamilah Nahriah Faizal**, terima kasih juga dari Abi yang selalu ditemani dengan keceriaannya

selama Abi pendidikan Ilmu Penyakit Dalam.

21. Kepada **dr. Arsita Adiningsih Kadar**, istri saya tercinta. Terima kasih untuk selalu sabar dan memberikan dukungan selama pendidikan Ilmu Penyakit Dalam.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Ayah dan Ibu saya tercinta – **dr. Awaluddin Husain, Sp.PD; Andi Riani Thamrin** yang tidak henti-hentinya memberikan cinta, doa dan dukungannya selama ini, juga kepada saudara-saudara saya, **dr. Fahmi Awaluddin, dr. Muhammad Faris Awaluddin, Fikha Putriani Awaluddin, S.Ak; Farhan Awaluddin, Frisca Silva, dan Adifka Falya Awaluddin** atas dukungan moril dan materil serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 10 Agustus 2023

Faizal Awaluddin

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
ABSTRAK	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
Latar Belakang	1
Rumusan Masalah	5
Tujuan Penelitian	5
Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
Diabetes Melitus	6
1. Definisi	6
2. Epidemiologi	6
3. Patofisiologi	7
4. Diagnosis	9
COVID-19	10
1. Patofisiologi	11
2. Derajat COVID-19	13
COVID-19 Dan DM	15
BAB III. KERANGKA TEORI, KONSEP, DAN HIPOTESIS	21

Kerangka Teori	21
Kerangka Konsep	22
Variabel Penelitian.....	22
Hipotesis Penelitian	22
BAB IV. METODE PENELITIAN	23
Desain Penelitian	23
Waktu Dan Tempat Penelitian	23
Populasi Dan Sampel	23
Perkiraan Besar Sampel	23
Kriteria Inklusi	24
Metode Pengumpulan Data	24
Izin Subjek Penelitian	24
Teknik Pengambilan Data	24
Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif	25
Analisa Data	26
Alur Penelitian	27
BAB IV. HASIL PENELITIAN	28
Karakteristik Sampel Penelitian	28
Hubungan HbA1c dan GDS Saat Masuk Terhadap Mortalitas ...	30
Hubungan Faktor Perancu Terhadap Mortalitas	31
BAB V. PEMBAHASAN	36
Analisa Korelasi GDS Saat Masuk Rumah Sakit Dan HbA1c Terhadap Mortalitas COVID-19	36

BAB VI. PENUTUP	39
Ringkasan	39
Kesimpulan	40
Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	28
Tabel 2.	29
Tabel 3.	30
Tabel 4.	31
Tabel 5.	31
Tabel 6.	32
Tabel 7.	33
Tabel 8.	34

DAFTAR SINGKATAN

Coronavirus Disease-19 (COVID-19)

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

Diabetes Melitus (DM)

Intensif Care Unit (ICU)

The Center for Disease Control (CDC)

COVID-19–Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET)

Glukosa darah puasa (GDP)

Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)

American Diabetes Association (ADA)

Gula darah sewaktu (GDS)

Hemoglobin A1c (HbA1c)

Rumah Sakit (RS)

End Stage Renal Disease (ESRD)

International Diabets Federation (IDF)

World Health Organization (WHO)

Artificial Intelligence (AI)

Riboucleic Acid (RNA), *Deoxyribonucleic Acid* (DNA)

Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE 2)

Middle East Respiratory Syndrome (MERS)

acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI 1)

C-Reactive Protein (CRP)

Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)

Interleukin 6 (IL 6)

Interleukin 1 β (IL 1- β)

Polymerase Chain Reaction (PCR)

Saturasi O₂ (SpO₂)

Abstrak

Faizal Awaluddin: Hubungan Gula Darah Sewaktu Saat Masuk Rumah Sakit Dan HbA1c Terhadap Mortalitas COVID-19 (dibimbing oleh Husaini Umar dan Sudirman Katu)

Latar Belakang: *Coronavirus disease (COVID-19)*, yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, telah menyebar ke seluruh dunia, mengakibatkan jutaan kasus infeksi yang dikonfirmasi dan kematian. Suatu penelitian menemukan bahwa glukosa darah yang terkontrol dengan baik dikaitkan dengan mortalitas yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan individu dengan gula darah yang tidak terkontrol dengan baik selama rawat inap. Pada penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar gula darah sewaktu saat masuk rumah sakit dan HbA1c terhadap mortalitas COVID-19.

Metode: Penelitian observasional retrospektif dengan metode desain *cross sectional* dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dari bulan Juli 2020 hingga Desember 2022. Subjek penelitian adalah pasien hiperglikemik dengan riwayat atau tanpa riwayat diabetes melitus (DM) yang terkonfirmasi positif COVID-19 dan dirawat di ruang isolasi. Analisis statistik menggunakan uji *chi square* untuk menilai korelasi antar variabel. Hasil uji statistik dinyatakan signifikan jika nilai $p < 0,05$.

Hasil: Penelitian dilakukan pada 102 subjek (61 sampel laki-laki dan 41 sampel perempuan), ada 2 subyek dari total 102 sampel yang dieksklusi karena tidak termasuk dalam kategori variabel, sehingga yang dinilai hanya 100 subyek dengan hasil mortalitas ditemukan signifikan paling tinggi pada hiperglikemia non-DM (57,1%) dan paling rendah pada DM tipe2 normoglikemik (0%), sedangkan mortalitas pada DM tipe2 Hiperglikemik sebesar 17,4%. Berdasarkan uji *chi square* didapatkan nilai $p 0,015 (< 0,05)$.

Kesimpulan: Adanya hubungan antara gula darah sewaktu saat masuk rumah sakit dan HbA1c terhadap mortalitas COVID-19.

Kata Kunci: Gula Darah Sewaktu, HbA1c, COVID-19

Abstract

Faizal Awaluddin: Association Of Hospital Admission Random Blood Glucose And HbA1c With COVID-19 Mortality (supervised by Husaini Umar and Sudirman Katu)

Background: Coronavirus disease (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has spread worldwide, resulted million confirmed infections and deaths. One study found that well-controlled blood glucose was associated with significantly lower mortality compared to individuals with poorly controlled blood sugar during hospitalization. This study aims to determine the relationship between hospital admission random blood glucose and HbA1c with COVID-19 mortality.

Method: Retrospective observational study with a cross-sectional design method was carried out at Wahidin Sudirohusodo Hospital from July 2020 until December 2022. Subjects are DM patients who were confirmed positive for COVID-19 and treated at isolation. Statistical analysis using chi square test to assess the correlation between variables. Statistical test results were significant if the p value < 0.05 .

Result: Research performed on 102 subjects (61 male samples and 41 female samples). There were 2 subjects out of a total of 102 samples who were excluded because they were not included in the three categories of variables, so that only 100 subjects were assessed with the highest significant mortality in non-DM hyperglycemia (57.1%) and lowest in normoglycemic type 2 DM (0%), while mortality in hyperglycemic type 2 DM is 17.4%. Based on the chi square test, the p value was 0.015 (<0.05).

Conclusion: There is relationship between hospital admission random blood sugar and HbA1c with COVID-19 mortality.

Key Words: Random Plasma Glucose, HbA1c, COVID-19

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Coronavirus disease (COVID-19), yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), telah menyebar ke seluruh dunia, mengakibatkan lebih dari 100 juta infeksi yang dikonfirmasi dan lebih dari dua juta kematian pada 1 Maret 2021. Dilaporkan Angka kematian pasien rawat inap dengan COVID-19 berkisar antara 1,4 hingga 22,5%, yang mungkin disebabkan oleh karakteristik populasi pasien yang berbeda, seperti usia, penyakit penyerta, dan ketersediaan sumber daya medis.¹ Ketika virus corona baru terus berkembang, masih ada banyak keterbatasan pada pengetahuan kita tentang siapa sebenarnya yang akan terkena dampak kritis virus ini. Orang dewasa yang lebih tua dan orang-orang dari segala usia yang memiliki kondisi medis yang mendasarinya, seperti hipertensi dan diabetes yang menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Pasien diabetes adalah penyakit dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi dan telah dikaitkan dengan lebih banyak rawat inap dan penerimaan pasien dirawat di *intensif care unit* (ICU).²

Secara khusus, beberapa penelitian telah menyoroti hubungan antara diabetes melitus (DM) dan prognosis COVID-19 yang buruk. DM adalah penyakit penyerta yang umum, dan lebih banyak pasien dengan kasus COVID-19 yang parah menderita diabetes daripada pasien dengan gejala ringan. Pasien dengan DM juga memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi daripada mereka yang tidak menderita

DM. Masih sedikit informasi tentang prevalensi diabetes yang tidak terdiagnosis pada populasi COVID-19 dan apakah diabetes yang tidak terdiagnosis dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian akibat COVID-19.¹

Diabetes melitus tipe 2 muncul sebagai faktor risiko kritis untuk penyakit COVID-19 dengan prognosis buruk, melalui meta analisis baru-baru ini melaporkan bahwa pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 yang sudah ada sebelumnya memiliki tiga kali lipat peningkatan risiko kematian di rumah sakit. Suatu hipotesis telah diajukan untuk menjelaskan peningkatan risiko yang diamati di antara pasien COVID-19 dengan DM, dan beberapa variabel dieksplorasi sebagai faktor risiko menengah. Antara lain, kadar glukosa darah muncul sebagai faktor prognostik kritis untuk kematian COVID-19 pada pasien dengan dan tanpa DM. Di sisi lain, data yang bertentangan telah dilaporkan mengenai sebelum masuk rumah sakit atau saat masuk rumah sakit, penilaian HbA1c dalam kaitannya dengan mortalitas terkait COVID-19 pada pasien dengan DM.³

Dalam studi multisenter yang lebih besar menilai faktor risiko komplikasi COVID-19 pada 1099 pasien yang dirawat di rumah sakit di China dengan penyakit COVID-19, DM tipe 2 muncul dengan 26,9% pasien yang mencapai titik akhir utama masuk ICU, mengenakan ventilasi mekanis, atau kematian, dibandingkan dengan 6,1% jika tidak ada satupun dari ini komplikasi terjadi.⁴

Laporan lain menunjukkan bahwa DM tipe 2 juga umum terjadi di antara pasien yang dirawat di rumah sakit di Amerika Serikat dengan penyakit COVID-19. Di antara 7162 pasien COVID-19 yang dilaporkan ke CDC sejak 12 Februari hingga 28 Maret 2020 dengan informasi yang menyertai tentang kondisi kesehatan

yang mendasarinya, DM tipe 2 didapatkan pada 24% pasien non ICU dan 32% pasien ICU. Oleh CDC COVID-NET mengidentifikasi adanya COVID-19 pada 28,3 persen dari 178 pasien rawat inap selama Maret 2020. Departemen Kesehatan New York melaporkan data kematian pasien COVID-19 bahwa sejak April 2020, DM tipe 2 sekitar 37% atau di angka 3490 dari 9371 pasien yang meninggal. Meskipun banyak bukti bahwa DM tipe 2 terkait dengan hasil COVID-19 yang buruk, data tentang HbA1c rawat inap masih kurang di antara pasien dengan DM dan hiperglikemia akut yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19. Korelasi langsung dengan hasil klinis masih belum diketahui dengan pasti.⁴

Secara khusus, satu studi oleh Yuan dan kawan-kawan menemukan bahwa subjek dengan DM tipe 2 memerlukan lebih banyak intervensi medis dan memiliki mortalitas dan cedera organ multipel yang secara signifikan lebih tinggi daripada individu bukan DM tipe 2. Lebih lanjut, suatu penelitian juga menemukan bahwa glukosa darah yang terkontrol dengan baik (variabilitas glikemik dalam 70 hingga 180 mg/dl) dikaitkan dengan mortalitas yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan individu dengan gula darah yang tidak terkontrol dengan baik (variabilitas glikemik melebihi 180 mg/dl) selama rawat inap. Kadar HbA1c yang baik menunjukkan dampak lebih baik pada pasien dengan COVID-19 dan DM tipe 2 yang sudah ada sebelumnya.⁵

Pada pasien DM tipe 2, penting dalam memeriksa HbA1c, namun belum banyak data menunjukkan hubungan terhadap hasil klinis COVID-19. Kontrol gula darah HbA1c diproduksi oleh reaksi non-enzimatik yang terjadi antara glukosa dan hemoglobin. HbA1c berfungsi sebagai penanda pengganti untuk kadar glukosa

darah rata-rata selama 3 bulan sebelumnya sebelum pengukuran. Hingga saat ini, informasi terbatas tersedia mengenai kadar HbA1c dan hasil klinis COVID-19, yang mungkin disebabkan oleh masalah dalam standarisasi dan variasi uji HbA1c di antara studi multisenter. Studi oleh Yuan dan kawan-kawan di Cina mengenai HbA1c pada pasien COVID-19 didapatkan bahwa semua penyebab kematian meningkat pada pasien dengan kadar HbA1c yang lebih rendah (3%-4,9%) dan kadar HbA1c ($\geq 6\%$) dibandingkan dengan kadar HbA1c antara 5% dan 5,9%. Data ini menunjukkan bahwa HbA1c mungkin menjadi penanda prognostik potensial untuk menilai risiko kematian pada pasien COVID-19.⁵

Studi oleh Yu dan kawan-kawan meneliti hubungan antara COVID-19 dan DM tipe 2 di Korea, dengan data pasien masuk ICU dan tingkat kematian di rumah sakit secara signifikan lebih tinggi pada pasien positif COVID-19 dengan DM tipe 2. Dan pada DM tipe 2 dikaitkan dengan peningkatan risiko keparahan pada pasien positif COVID-19 Korea. DM tipe 2 diketahui menjadi faktor risiko morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan infeksi, termasuk pneumonia. Dalam studi kohort berbasis populasi, Kornum dan kawan-kawan melaporkan bahwa DM tipe 2 dan kadar glukosa yang tinggi saat masuk berhubungan dengan peningkatan angka kematian terkait pneumonia.⁶

Dari penjelasan di atas yang sifatnya masih kontroversi dengan data yang belum banyak, maka pada penelitian yang akan dilakukan mengetahui hubungan kadar gula darah pada saat masuk dan HbA1c dengan mortalitas COVID-19.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan adalah, apakah terdapat hubungan antara gula darah sewaktu saat masuk dan HbA1c dengan mortalitas COVID-19.

I.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan gula darah sewaktu saat masuk dan HbA1c dengan mortalitas COVID-19.

I.4. Manfaat Penelitian

- A.** Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan gula darah sewaktu saat masuk dan HbA1c dengan mortalitas COVID-19.
- B.** Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan medis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. DIABETES MELITUS

A. Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Diabetes melitus mengacu pada sekelompok gangguan metabolisme umum yang berbagi fenotip hiperglikemia. Beberapa tipe DM berbeda disebabkan oleh interaksi genetika dan faktor lingkungan yang kompleks. Bergantung pada etiologi DM, faktor-faktor yang berkontribusi terhadap hiperglikemia termasuk berkurangnya sekresi insulin, penurunan pemanfaatan glukosa, dan peningkatan produksi glukosa. Disregulasi metabolik yang terkait dengan DM menyebabkan perubahan patofisiologis sekunder pada berbagai sistem organ yang membebani individu dengan diabetes dan sistem perawatan kesehatan. Di Amerika Serikat, DM adalah penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir (ESRD), amputasi ekstremitas bawah nontraumatik, dan kebutaan orang dewasa. Ini juga merupakan predisposisi penyakit kardiovaskular. Dengan meningkatnya insiden di seluruh dunia, DM kemungkinan akan terus menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di masa depan.^{7,8}

B. Epidemiologi

Prevalensi DM di seluruh dunia telah meningkat secara dramatis selama dua dekade terakhir, dari sekitar 30 juta kasus pada tahun 1985 menjadi 415 juta pada tahun 2017. Berdasarkan tren saat ini, IDF memproyeksikan bahwa 642 juta orang

akan menderita diabetes pada tahun 2040. Walaupun prevalensi DM tipe 1 dan tipe 2 meningkat di seluruh dunia, prevalensi DM tipe 2 meningkat jauh lebih cepat, mungkin karena meningkatnya obesitas, berkurangnya tingkat aktivitas ketika negara-negara menjadi lebih maju, dan penuaan populasi. Insiden diabetes tipe 1 telah meningkat pada tingkat 3-5% per tahun di seluruh dunia. Penyebab peningkatan ini tidak dipahami dengan baik, tetapi DM tipe 1 semakin banyak didiagnosis pada usia yang lebih muda. Pada 2015, prevalensi diabetes pada individu berusia 20-79 berkisar antara 7,2-11,4%. Negara dengan jumlah penderita diabetes terbesar pada tahun 2015 adalah Cina 109,6 juta, India 73 juta, Amerika Serikat 30,3 juta, Brasil 14 juta, dan Federasi Rusia 9 juta.⁸

Prevalensi DM meningkat dengan bertambahnya usia. Pada 2015, prevalensi DM di United States diperkirakan 0,25% pada individu berusia <20 tahun, 4,1% pada orang berusia 20-44 tahun, dan 16,2% pada orang berusia 45-64 tahun. Pada individu berusia > 65 tahun, prevalensi DM adalah 25,9%. Tren terkait usia yang serupa telah diamati di seluruh dunia. Prevalensi diabetes serupa pada pria dan wanita, tetapi angka kematian terkait diabetes lebih tinggi pada pria dibandingkan dengan wanita. Menurut penelitian epidemiologi yang sampai saat ini dilaksanakan di Indonesia, kejadian DM di Indonesia berkisar antara 1,4 % dan 1,6 %.^{8,9}

C. Patofisiologi

Masih diyakini bahwa penyakit DM lebih banyak diketahui akibat dari pengaruh genetik, sementara yang lain lebih dipengaruhi oleh gaya hidup. Pada kenyataannya, semua muncul dari proses yang sama yaitu sel-sel β pankreas yang secara genetik memiliki kecenderungan bereaksi terhadap faktor-faktor termasuk

kelebihan nutrisi dan pengaruh lingkungan lainnya termasuk bioma usus, resistensi insulin, disregulasi imun dan inflamasi, komorbiditas, dan kelebihan konsumsi intraseluler yang dihasilkan dari kekurangan insulin atau adanya efek glukolipotoksitas.¹⁰

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) ditandai dengan gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, produksi glukosa hepatic yang berlebihan, metabolisme lemak abnormal, dan inflamasi ringan tingkat sistemik. Obesitas, terutama visceral atau sentral (sebagaimana dibuktikan oleh rasio pinggul-pinggang), sangat umum terjadi pada DM tipe 2 ($\geq 80\%$ pasien mengalami obesitas). Pada tahap awal gangguan, toleransi glukosa tetap mendekati normal, meskipun ada resistensi insulin, karena sel beta pankreas mengimbangi dengan meningkatkan output insulin. Ketika resistensi insulin dan kompensasi hiperinsulinemia meningkat, sel-sel pankreas pada individu tertentu tidak dapat mempertahankan keadaan hiperinsulinemia. Toleransi glukosa terganggu ditandai dengan peningkatan glukosa postprandial, yang kemudian berkembang lebih lanjut. Penurunan lebih lanjut dalam sekresi insulin dan peningkatan produksi glukosa hati menyebabkan terjadinya diabetes dengan hiperglikemia puasa. Akhirnya, terjadi kegagalan sel beta pankreas yang dimungkinkan karena supresi insulin yang tidak adekuat, glukagon relatif diproduksi berlebihan dan disekresikan, lebih lanjut meningkatkan produksi glukosa hepatic. Meskipun resistensi insulin dan sekresi insulin yang terganggu berkontribusi terhadap patogenesis DM tipe 2, kontribusi relatif masing-masing bervariasi dari individu ke individu.⁸

D. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria.⁷

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penderita DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:⁷

- Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Toleransi glukosa diklasifikasikan menjadi tiga kategori besar yaitu homeostasis glukosa normal, homeostasis glukosa terganggu, atau DM. Toleransi glukosa dapat dinilai menggunakan GDP, respons terhadap tantangan glukosa oral, atau HbA1c. GDP < 5,6 mmol/L (100 mg/dL), glukosa plasma < 7,9 mmol/L (140 mg/dL) mengikuti tantangan glukosa oral, dan HbA1c < 5,7% dianggap menentukan toleransi glukosa normal. Komite ahli internasional dengan anggota yang ditunjuk oleh ADA, Asosiasi Eropa untuk Studi Diabetes, dan IDF telah mengeluarkan kriteria diagnostik untuk DM berdasarkan pada GDP, respons terhadap TTGO, dan HbA1c berbeda pada tiap individu.⁸ HbA1c diproduksi oleh reaksi non-enzimatik yang terjadi antara glukosa dan hemoglobin. Ketika glukosa plasma meningkat, fraksi HbA1c meningkat dengan cara yang dapat diprediksi.⁵

II.2. COVID-19

Pada tanggal 11 Februari 2020, WHO memberi nama virus baru SARS-CoV-2 dan nama penyakitnya sebagai COVID-19. Virus corona ini menjadi patogen penyebab utama *outbreak* penyakit pernapasan. Virus ini adalah virus RNA rantai tunggal (*single-stranded* RNA) yang dapat diisolasi dari beberapa jenis hewan, terakhir disinyalir virus ini berasal dari kelelawar kemudian berpindah ke manusia. Pada mulanya transmisi virus ini belum dapat ditentukan apakah dapat melalui antara manusia-manusia. Jumlah kasus terus bertambah seiring dengan waktu. Akhirnya dikonfirmasi bahwa transmisi pneumonia ini dapat menular dari manusia ke manusia. Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO mengumumkan bahwa COVID-19 menjadi pandemi di dunia. Kasus COVID-19 pertama di Indonesia diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020 atau sekitar 4 bulan setelah kasus pertama di Cina. Kasus pertama di Indonesia pada bulan Maret 2020 sebanyak 2 kasus dan setelahnya pada tanggal 6 Maret ditemukan kembali 2 kasus. Kasus COVID-19 hingga kini terus bertambah. Untuk menentukan seseorang terjangkit COVID-19 dibutuhkan pemeriksaan PCR swab, hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa sebagian kasus dapat menunjukkan hasil positif persisten walaupun sudah tidak ada gejala.¹¹

Transmisi virus terjadi saat dilepaskan dalam sekresi pernapasan ketika orang yang terinfeksi batuk, bersin, atau berbicara. Tetesan ini dapat menginfeksi orang lain jika mereka melakukan kontak langsung dengan selaput lendir. Infeksi juga dapat terjadi dengan menyentuh permukaan yang terinfeksi dan diikuti oleh mata, hidung atau mulut. Tetesan biasanya tidak melakukan perjalanan lebih dari enam kaki (sekitar dua meter) dan tidak berlama-lama di udara. Namun, mengingat

ketidakpastian saat ini mengenai mekanisme penularan, tindakan pencegahan melalui udara direkomendasikan secara rutin di beberapa negara dan dalam pengaturan prosedur risiko tinggi tertentu.¹²

Pasien dianggap paling menular ketika mereka menunjukkan gejala. Beberapa penyebaran mungkin terjadi sebelum gejala muncul, tetapi ini tidak dianggap sebagai kejadian umum. Ada kemungkinan seseorang dapat tertular COVID-19 dengan menyentuh permukaan atau benda yang terdapat virus di atasnya kemudian menyentuh mulut, hidung, atau mungkin matanya sendiri, tetapi hal ini tidak dianggap sebagai cara utama penyebaran virus menyebar.¹²

Satu studi menunjukkan bahwa virus mungkin juga ada dalam kotoran dan dapat mencemari tempat-tempat seperti toilet dan wastafel kamar mandi. Tetapi para peneliti mencatat kemungkinan ini menjadi cara penularan membutuhkan penelitian lebih lanjut.¹²

A. Patomekanisme COVID-19

Virus SARS-CoV-2 adalah virus RNA untai positif yang diapit oleh lapisan ganda lipid yang dihiasi protein yang mengandung genom RNA untai tunggal. SARS-CoV-2 memiliki 82% homolog dengan SARS-CoV manusia, yang menyebabkan SARS. Dalam sel manusia, reseptor masuk utama untuk SARS-CoV-2 adalah ACE 2, yang sangat diekspresikan dalam sel alveolar paru, miosit jantung, endotel vaskular dan berbagai jenis sel lainnya. Pada manusia, jalur utama penularan SARS-CoV-2 adalah melalui droplet pernapasan yang membawa virus. Umumnya, pasien dengan COVID-19 mengalami gejala pada 5-6 hari setelah infeksi. Mirip dengan SARS-CoV dan MERS-CoV, infeksi SARS-CoV-2

menyebabkan gejala ringan pada tahap awal rata-rata selama 2 minggu tetapi berpotensi berkembang menjadi penyakit parah, termasuk sindrom respon inflamasi sistemik, ARDS, keterlibatan multiorgan dan syok. Pasien dengan risiko tinggi COVID-19 parah atau kematian memiliki beberapa karakteristik, termasuk usia lanjut dan jenis kelamin laki-laki, dan memiliki masalah kesehatan yang mendasarinya, seperti penyakit kardiovaskular, obesitas dan atau DM tipe 1 atau DM tipe 2. Beberapa penelitian awal menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular dan DM yang mendasari adalah umum di antara pasien dengan COVID-19 yang dirawat di ICU.¹³

Siklus hidup virus dengan inang terdiri dari 5 proses yaitu perlekatan, penetrasi, biosintesis, pematangan dan pelepasan. Setelah virus mengikat reseptor inang (attachment), mereka memasuki sel inang melalui endositosis atau fusi membran (penetrasi). Setelah konten virus dilepaskan di dalam sel inang, RNA virus memasuki nukleus untuk replikasi. mRNA virus digunakan untuk membuat protein virus (biosintesis). Kemudian, partikel virus baru dibuat (maturasi) dan dilepaskan. Coronavirus terdiri dari empat protein struktural; Spike (S), membran (M), amplop (E) dan nukleokapsid (N). Spike terdiri dari glikoprotein trimetrik transmembran yang menonjol dari permukaan virus, yang menentukan keragaman coronavirus dan tropisme inang. Spike terdiri dari dua subunit fungsional; Subunit S1 bertanggung jawab untuk mengikat reseptor sel inang dan subunit S2 adalah untuk fusi membran virus dan seluler. ACE 2 diidentifikasi sebagai reseptor fungsional untuk SARS-CoV. Analisis struktural dan fungsional menunjukkan bahwa lonjakan SARS-CoV-2 juga terikat pada ACE 2.¹⁴

Di paru-paru, ACE 2 lebih diekspresikan pada sel epitel paru. Apakah SARS-CoV-2 mengikat atau tidak ke target tambahan perlu penyelidikan lebih lanjut. Karena ACE 2 diekspresikan begitu banyak pada sisi apikal sel epitel paru di ruang alveolar, virus ini kemungkinan dapat masuk dan menghancurkannya. Ini sesuai dengan fakta bahwa cedera paru awal sering terlihat di saluran napas distal. Sel epitel, makrofag alveolus, dan sel dendritik adalah tiga komponen utama imunitas bawaan di saluran napas. Sel dendritik berada di bawah epitel. Makrofag terletak di sisi apikal epitel. Sel dendritik dan makrofag berfungsi sebagai sel imun bawaan untuk melawan virus sampai imunitas adaptif terlibat.¹⁴

B. Derajat COVID-19

Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis. Dengan kriteria berikut:¹⁵

Derajat Tanpa Gejala

Pada kondisi ini merupakan kondisi paling ringan dan pasien tidak ditemukan gejala.

Derajat Ringan

Pada kondisi ini 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 pengecap (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan *immunocompromised* gejala atipikal seperti *fatigue*,

penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam.

Derajat Sedang

Pada kondisi ini dibagi menjadi dua kategori yaitu pasien remaja atau dewasa dimana pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk $SpO_2 > 93\%$ dengan udara ruangan atau pada anak-anak dimana pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas ditambah napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat). Kriteria napas cepat yaitu usia < 2 bulan, $\geq 60x$ /menit, usia 2–11 bulan, $\geq 50x$ /menit, usia 1–5 tahun, $\geq 40x$ /menit, usia > 5 tahun, $\geq 30x$ /menit.

Derajat Berat atau Pneumonia Berat

Pada pasien remaja atau dewasa dimana pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari tanda frekuensi napas > 30 x/menit, distress pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan. Atau pada pasien anak dimana pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut yaitu sianosis sentral atau $SpO_2 < 93\%$, distress pernapasan berat (seperti napas cepat, *grunting*, tarikan dinding dada yang sangat berat), tanda bahaya umum ketidakmampuan menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang. Napas cepat atau tarikan dinding dada (takipnea) yaitu usia < 2 bulan, $\geq 60x$ /menit, usia 2–11 bulan, $\geq 50x$ /menit, usia 1–5 tahun, $\geq 40x$ /menit, usia > 5 tahun, $\geq 30x$ /menit. Derajat kritis, pada kondisi ini pasien dengan ARDS, sepsis dan syok sepsis.

II.3. COVID-19 dan DM

Ilmu dasar dan klinis tentang potensi keterkaitan antara DM dan COVID-19 telah ditinjau. Namun, pengetahuan di bidang ini muncul dengan cepat, dengan banyak publikasi sering muncul. Sebagian besar penelitian yang tersedia tidak membedakan antara tipe DM dan terutama difokuskan pada DM tipe 2, karena prevalensinya yang tinggi. Kejadian DM dan tingkat hiperglikemia individu tampaknya secara independen terkait dengan keparahan COVID-19 dan peningkatan mortalitas. Lebih lanjut, adanya komplikasi khas pada DM yaitu penyakit kardiovaskuler, gagal jantung, dan penyakit ginjal kronis, meningkatkan angka kematian pada COVID-19.¹³

Diabetes melitus adalah penyakit yang sangat luas kejadiannya, yang menyebabkan beberapa komplikasi berat. Diabetes melitus salah satu penyakit yang menjadi perhatian di era pandemi COVID-19. Gejala COVID-19 pada penderita DM tidak berbeda dengan yang diderita masyarakat umum, bagaimanapun, pasien yang dirawat di rumah sakit jauh lebih menderita komplikasi dan memerlukan lebih banyak intervensi termasuk yang membutuhkan intervensi pernapasan. Meskipun sebagian besar pasien yang terinfeksi COVID-19 tidak menunjukkan gejala atau hanya mengalami gejala ringan, beberapa pasien memerlukan rawat inap dan bahkan perawatan dalam kondisi ICU. Diabetes melitus telah ditemukan menjadi komorbiditas yang cukup pada pasien yang membutuhkan dukungan ICU mulai dari 17% hingga 32% presentase, menunjukkan perlunya pemantauan glukosa darah yang ketat. Diabetes melitus menginduksi immunosupresi yang membuat kondisi pasien rentan untuk berkembang menjadi infeksi yang jauh lebih parah.¹⁶

Pada suatu penelitian di Jakarta, didapatkan hasil yaitu di antara pasien dengan DM tipe 2 yang sudah diderita sebelumnya, kondisi kritis berkembang pada 50% kasus, dan angka kematian adalah 68,75%. Selain itu, pasien dengan hiperglikemia di rumah sakit, kondisi kritis berkembang pada 54,55%, dan angka kematian adalah 81,82%. Sebuah penelitian sebelumnya dengan ukuran sampel yang lebih besar di Wuhan, Cina, kasus fatal COVID-19 dengan DM tipe 2 yang sudah ada sebelumnya terjadi pada 20,3% kasus. Dalam meta-analisis dari Cina, termasuk 1.527 pasien, 9,7% dari semua kasus COVID-19 menderita diabetes, dan itu meningkatkan risiko berkembangnya penyakit parah atau membutuhkan ICU hingga dua kali lipat. Data dari Amerika Serikat, termasuk 184 pasien DM dan atau hiperglikemia yang tidak terkontrol, angka kematian COVID-19 adalah 14,8% (DM yang sudah ada sebelumnya) dan 41,7% (hiperglikemia yang tidak terkontrol).¹⁷

Hiperglikemia adalah keadaan glukosa darah lebih dari 100 mg/dl saat puasa (8-12 jam) atau 200 mg/dl secara acak. Kondisi ini terjadi ketika tubuh kekurangan insulin atau tidak dapat mengatur insulin dengan baik. Telah diketahui bahwa hiperglikemia berhubungan dengan Diabetes. Namun demikian, hiperglikemia juga dapat ditemukan pada beberapa kondisi seperti stres akibat penyakit, seperti infeksi. COVID-19 adalah penyakit yang sangat menular dan masih menjadi masalah kesehatan utama. Mekanisme infeksi, terapi, dan komplikasi akibat COVID-19 masih dipelajari. Sel inang yang terinfeksi SARS-CoV-2 melalui struktur S-Glycoprotein yang mengikat reseptor ACE 2.¹⁸

Dalam studi kohort oleh Kim dan kawan-kawan, pasien yang menderita DM memiliki insiden rawat inap dan kematian terkait infeksi yang jauh lebih tinggi

daripada populasi umum. Demikian pula, dalam studi kohort dari Arab Saudi, pasien dengan DM memiliki peningkatan risiko komplikasi klinis dan kematian yang semakin meningkat. Sebuah tinjauan oleh Klekotka dan kawan-kawan. membuktikan bahwa DM tidak hanya meningkatkan risiko tertular infeksi saluran pernapasan tetapi juga menyebabkan insiden rawat inap yang lebih tinggi. Penanda utama yang terus dipantau selama pengobatan DM adalah kadar glukosa darah. Jumlah kunjungan baik dalam hal hipoglikemi dan hiperglikemi berkorelasi dengan peningkatan risiko komplikasi dan kematian pada pasien yang tidak menderita penyakit menular. Populasi yang paling terpengaruh oleh hiperglikemia COVID-19 adalah orang tua seperti yang ditunjukkan oleh Xue dan kawan-kawan, karena tampaknya populasi ini memiliki peningkatan risiko terjadinya hiperglikemia secara keseluruhan.¹⁶

Pencitraan CT scan thorax memainkan peran penting dalam skrining, diagnosis primer, dan evaluasi COVID-19. Namun, evaluasi CT subjektif tradisional dari lesi paru-paru COVID-19 mengalami variabilitas antar pengamat dan dengan demikian mengurangi akurasi diagnosis. Sebuah studi sebelumnya oleh Guo dan kawan-kawan. melaporkan bahwa skor keparahan CT lebih tinggi pada pasien DM daripada pasien non-DM dengan COVID-19, tetapi skor keparahan dievaluasi dengan sistem skor semikuantitatif, dan dampak status glukosa darah pada lesi paru tidak dipelajari. Studi lain menunjukkan bahwa kejadian lesi paru bilateral serupa antara gula darah pasien yang terkontrol dengan baik dan gula darah pasien yang tidak terkontrol, namun, lesi pada paru-paru tidak diamati.¹⁹

Suatu studi pertama yang menyelidiki hubungan antara status glukosa darah dan penyakit paru-paru COVID-19 dengan analisis *artificial intelligence*, penelitian tersebut menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan pasien non-DM, pasien DM dengan gula darah yang tidak terkontrol menunjukkan lesi paru yang lebih parah daripada mereka yang memiliki penyakit paru-paru yang gula darahnya terkontrol. Selain itu, didapatkan hasil kadar HbA1c dan gula darah puasa saat masuk berkorelasi positif linier dengan tingkat keparahan lesi paru pada pasien COVID-19 dengan DM.¹⁹

Nilai HbA1c dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk pada pasien COVID-19 dengan komplikasi DM masih kontroversial. Dalam penelitian sebelumnya, tingkat HbA1c pada orang dengan DM tipe 1 dan tipe 2 merupakan faktor risiko independen untuk kematian terkait COVID-19. Dalam penelitian lain, kadar HbA1c yang tinggi dikaitkan dengan inflamasi, hiperkoagulabilitas, dan saturasi yang rendah pada pasien DM COVID-19, yang pada akhirnya mengakibatkan peningkatan angka kematian sekitar 27,7%. Studi yang dilaporkan oleh Cariou dan kawan-kawan. menunjukkan bahwa HbA1c tidak terkait dengan hasil yang lebih buruk. Ketidaksesuaian ini mungkin disebabkan oleh titik akhir primer klinis berbeda. Dalam penelitian sebelumnya, hasil utama dan kematian ditentukan pada hari ke 7, mewakili prognosis jangka pendek daripada prognosis jangka panjang. Dan nilai HbA1c pada beberapa pasien ditentukan dalam 6 bulan sebelumnya dan tidak mewakili status glukosa darah saat masuk rumah sakit.^{19,20,21}

Baik DM tipe 2 dan COVID-19 secara bersama dapat merusak sistem kekebalan dan pernapasan. Lebih lanjut, pasien DM tipe 2 memiliki lebih banyak

penyakit penyerta yang menyebabkan lebih banyak kerusakan organ target. DM tipe 2 bersama-sama dengan COVID-19 juga menyebabkan peradangan yang lebih parah, hiperkoagulabilitas, oksigenasi yang bahkan rendah, dan akhirnya kematian yang lebih tinggi. Pasien COVID-19 dengan kadar HbA1c yang lebih tinggi dapat menunjukkan tingkat keparahan yang relatif lebih tinggi, dan infeksi itu sendiri juga dapat menyebabkan peningkatan kadar HbA1c.²¹

Kemungkinan mekanisme COVID-19 yang menyebabkan metabolisme glukosa abnormal termasuk kerusakan sel *islet* β pankreas dan resistensi insulin. Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa beberapa virus dapat secara langsung menyebabkan kerusakan sel β pankreas, dan ACE 2 sebagai reseptor SARS-CoV-2 memiliki ekspresi yang lebih tinggi di jaringan endokrin pankreas daripada di jaringan eksokrin. Otopsi menunjukkan bahwa meskipun sejumlah kecil sel *islet* mengalami degenerasi dalam jaringan pankreas, sementara analisis imunohistokimia dan tes reaksi berantai polimerase tidak mendeteksi keberadaan SARS-CoV-2 dalam sel *islet* pankreas, sehingga menunjukkan bahwa tidak ada cukup bukti mengenai kerusakan sel *islet* yang diinduksi oleh SARS-CoV-2. Kadar PAI 1, CRP, serum amiloid A, TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 telah terbukti meningkat pada pasien obesitas dan DM tipe 2. IL-1 β dapat menyebabkan disfungsi sel *islet* β dan apoptosis, dan tingkat faktor ini dapat dikurangi dengan perubahan terkait gaya hidup dan penurunan berat badan, yang menunjukkan bahwa penanda inflamasi mungkin terlibat dalam kerusakan sel *islet* β dan resistensi insulin.^{16,22}

Diabetes melitus dan hiperglikemia telah muncul sebagai faktor risiko penting untuk rawat inap, keparahan penyakit, gagal ginjal akut, ARDS, pasien

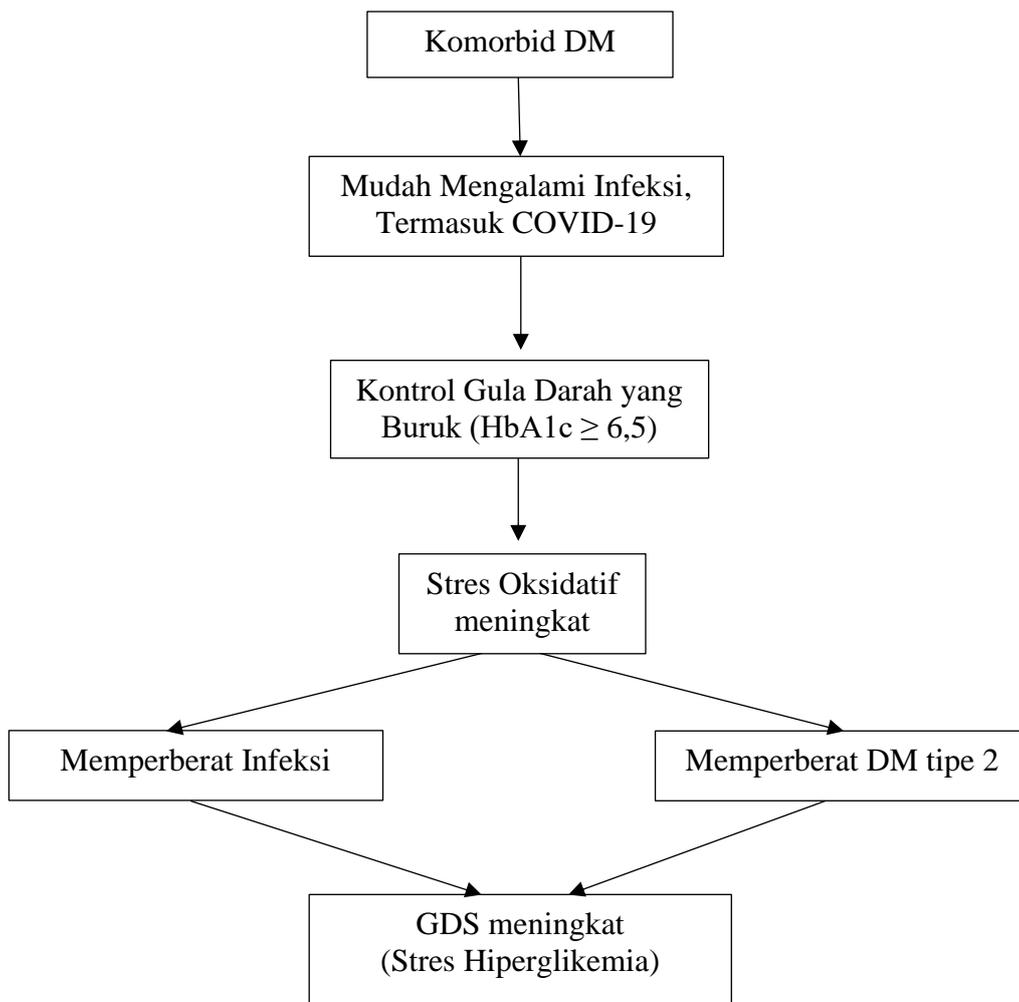
masuk ICU, dan kematian pada pasien dengan penyakit COVID-19. Oleh ADA dan *American Association of Clinical Endocrinologists* merekomendasikan kisaran target glukosa darah 140-180 mg/dL untuk sebagian besar pasien rawat inap. Sebagian besar studi ICU yang menggunakan insulin intravena secara konsisten menunjukkan bahwa untuk beberapa pasien, target kadar glikemik dapat dicapai hanya dalam waktu 6 jam.^{23,24}

Untuk pasien non-ICU, uji coba terkontrol secara acak menggunakan rejimen insulin bolus basal subkutan standar telah menunjukkan bahwa kadar glikemik 140–180 mg/dL dapat dicapai dalam 2-3 hari (walaupun penelitian ini tidak dilakukan dalam pengaturan COVID-19). Mencapai target glikemik setelah masuk dalam kerangka waktu umum tersebut, yang dianggap diperiksa segera setelah masuk, dikaitkan dengan hasil yang lebih baik pada pasien dengan DM atau stres hiperglikemia dalam pengobatan umum, pembedahan, dan perawatan kritis. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan hiperglikemia saat masuk ke rumah sakit adalah prediktor kematian dan *severe outcome* lainnya dari COVID-19, tetapi apakah intervensi untuk perbaikan target glikemik dapat memperbaiki *outcome* belum dibahas dengan pemeriksaan yang cermat terhadap kadar glikemik pasca masuk.^{23,25,26}

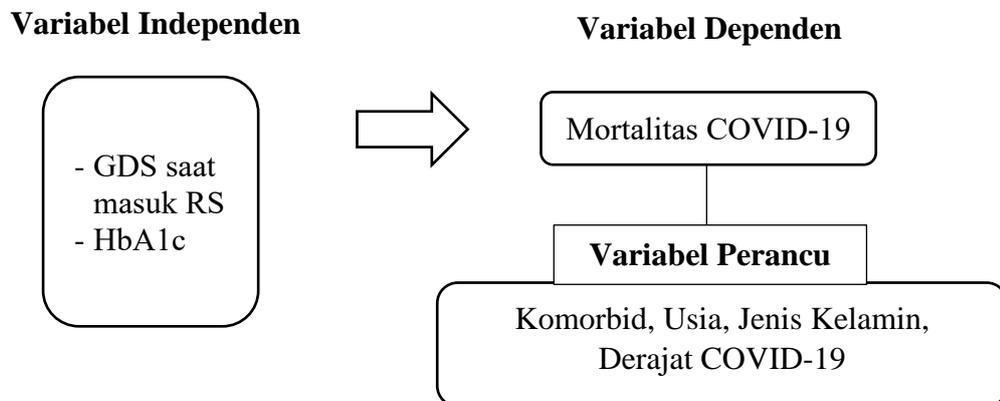
BAB III

KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS

III.1. Kerangka Teori



III.2. Kerangka Konsep



III.3. Variabel Penelitian

Variabel bebas: HbA1c, dan GDS saat masuk rumah sakit.

Variabel yang diteliti: Mortalitas COVID-19

III.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah:

1. Terdapat hubungan antara kadar GDS saat pasien masuk rumah sakit dengan *outcome* mortalitas COVID -19.
2. Terdapat hubungan antara HbA1c dengan *outcome* mortalitas COVID -19.