

**HUBUNGAN KADAR SERUM FERRITIN DENGAN DERAJAT
KEPARAHAN PNEUMONIA COVID-19 PADA PASIEN
DM TIPE 2**

**Penelitian Observasional Cross Sectional
Di Ruang Rawat Inap Isolasi RSUD dr Soetomo Surabaya**

Penelitian Karya Akhir Untuk Mendapatkan
Keterangan Keahlian Sub Spesialis Endokrin Metabolik Diabetes



Fauzia Noor Liani
NIM 0811829059301

**DEPARTEMEN - SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD Dr. SOETOMO
2022**

**HUBUNGAN KADAR SERUM FERRITIN DENGAN DERAJAT
KEPARAHAN PNEUMONIA COVID-19 PADA PASIEN
DM TIPE 2**

Penelitian Observasional Cross Sectional

Di Ruang Rawat Inap Isolasi RSUD dr Soetomo Surabaya

Penelitian Karya Akhir Untuk Mendapatkan
Keterangan Keahlian Sub Spesialis Endokrin Metabolik Diabetes



Fauzia Noor Liani
NIM 0811829059301

**DEPARTEMEN - KSM ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD Dr. SOETOMO
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

NASKAH PENELITIAN KARYA AKHIR INI TELAH DISETUJUI
UNTUK DIAJUKAN DALAM UJIAN HASIL PENELITIAN
PADA TANGGAL 16 SEPTEMBER 2022

Oleh:

Pembimbing Utama



Dr. Sony Wibisono Wianarko dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
NIP. 196210181 198901 1 002

Pembimbing Pendamping



Dr. Hermina Novida dr, Sp.PD, K- EMD, FINASIM
NIP. 19771112 200604 2 001

Biro Koordinasi IV



Dr. Soebagijo Adi S. dr, SpPD-KEMD, FINASIM, FACP
NIP. 19580401 198403 1 011



Ketua Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam
FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Prof. Dr. Ugroseno Yudho Bintoro, dr, SpPD-HOM, FINASIM
NIP. 19630916 198903 1 009

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Fauzia Noor Liani, dr. Sp.PD
NIM : 011829059301
Judul : Hubungan Kadar Serum Ferritin dengan Derajat
Keparahan Pneumonia Covid-19 pada Pasien DM
Tipe 2

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa. Apabila dikemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi, autoplajiasi, atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab sekaligus menerima sanksi.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tidak dipaksakan.

Dibuat di : Surabaya

Pada : Juli 2022

Yang Membuat Pernyataan



Fauzia Noor Liani, dr. Sp.PD,

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah Subhanallahu Wata'ala, oleh karena berkat limpahan rahmat, dan hidayah-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan penelitian karya akhir ini.

Penelitian karya akhir ini merupakan salah satu syarat yang harus dipenuhi untuk mencapai gelar subspesialis pada Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, dengan judul : Hubungan Kadar Serum Ferritin Dengan Derajat Kepadarahan Pneumonia COVID-19 Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2.

Penulis menyadari bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena keterbatasan kemampuan dan pengetahuan yang penulis miliki. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi perbaikan karya ini. Namun demikian, penulis berharap semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi dunia pendidikan, kesehatan dan masyarakat.

Pada kesempatan ini, kami sampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberi ijin untuk mengikuti pendidikan subspesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
2. Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberi ijin untuk menggunakan fasilitas rumah sakit dalam rangka melaksanakan tugas selama pendidikan.

3. Prof. Dr. S. Ugroseno Yudho Bintoro, dr., Sp.PD. K-HOM., FINASIM selaku Ketua dan mantan Sekretaris Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR- RSUD Dr. Soetomo Surabaya. yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti pendidikan subspesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. Poernomo Boedi Setiawan, dr., Sp.PD, K-GEH. FINASIM dan Prof. Mochammad Thaha, dr., PhD., Sp.PD, K-GH., FINASIM selaku mantan Ketua dan Sekretaris Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah menerima dan memberi kesempatan mengikuti pendidikan subspesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
5. Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, dr., Sp.PD, K-EMD. FINASIM., FACP., selaku mantan Ketua Departemen, mantan Sekretaris Departemen, Koordinator Minat Pendidikan Subspesialisasi Divisi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya,, yang telah memberikan kesempatan, dukungan dan dorongan serta bimbingannya selama pendidikan hingga terselesaikannya karya akhir ini.
6. Dr. Jongky Hendro Prajitno, dr., Sp.PD, K-EMD., FINASIM selaku Sekretaris Departemen dan mantan SPS Prodi Sp2 Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR- RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberi kesempatan mengikuti pendidikan subspesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
7. Dr. Sony Wibisosno Mudjanarko, dr., Sp.PD, K-EMD. FINASIM, dan Dr. Deasy Fetarayani, dr., Sp.PD, K-AI, FINASIM, selaku Ketua, dan Sekretaris Program Studi Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan, dorongan dan bimbingan selama pendidikan.

8. Dr. Erwin Astha Triyono, dr., Sp.PD, K-PTI., FINASIM dan dr. Novira W, Sp.PD, K-GER, FINASIM, Selaku mantan Ketua dan Sekretaris Program Studi Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberi kesempatan dan bimbingan selama pendidikan hingga terselesaikannya karya akhir ini.
9. Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr., Sp.PD, K-EMD., FINASIM selaku Kepala Pusat Diabetes dan Nutrisi RSUD. Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberi kesempatan, dorongan, dukungan, bimbingan dan wejangan selama mengikuti pendidikan.
10. Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes., Sp.PD, K-EMD. FINASIM selaku Kepala Divisi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes juga kepada alm Prof. Dr. Ari Sutjahjo, dr., Sp.PD, K-EMD., FINASIM. selaku mantan Kepala Divisi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes, Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan Subspesialisasi pada Divisi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes serta dukungan, dorongan dan bimbingannya selama pendidikan hingga terselesaikannya karya akhir ini.
11. Dr. Sony Wibisosno Mudjanarko, dr., Sp.PD, K-EMD. FINASIM dan Dr. dr Hermina Novida, Sp,PD, K-EMD, FINASIM selaku Pembimbing Penelitian yang telah memberi bimbingan, dorongan selama pendidikan hingga terselesaikannya karya akhir ini.
12. Seluruh Staf Divisi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan dukungan, dorongan, saran dan bimbingannya selama pendidikan

dan dalam menyelesaikan karya akhir ini.

13. Dr. dr. Soebagijo Adi Soelistijo, Sp.PD, K-EMD. FINASIM., FACP., dan Dr. dr. Musofa Rusli, Sp.PD, FINASIM selaku Ketua dan Sekretaris beserta seluruh staf anggota Badan Koordinasi IV (BK IV) Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberi saran perbaikan dan bimbingan dalam penyusunan laporan karya akhir ini..
14. Seluruh Kepala Divisi, Guru Besar dan Staf Pengajar Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama pendidikan.
15. Seluruh senior, rekan sejawat PPDS Sp2, PPDS Sp1, Kepala Ruangan IRJA maupun IRNA Penyakit Dalam, paramedis, dan staf sekretariat Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan juga staf sekretariat Pusat Diabetes Dan Nutrisi RSUD Dr. Soetomo Surabaya, serta semua pihak yang telah membantu selama pendidikan maupun dalam penyelesaian karya akhir ini.
16. Para pasien yang menjadi “guru utama” dalam proses pendidikan Subspesialisasi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
17. Kepala Rumah Sakit Daerah Ulin Banjarmasin beserta para direksi dan jajarannya, Kabag Kepegawaian dan jajarannya, Kabag Diklat dan jajarannya, Kepala SMF Penyakit Dalam beserta staf, seluruh paramedis SMF Penyakit Dalam dan semua pihak yang telah memberi izin, kesempatan, kemudahan dan dukungannya untuk dan selama mengikuti pendidikan subspesialis ini.
18. Suami, anak-anak, Ayah, Ibu (Alm), Ayah (Alm) dan Ibu Mertua (Alm) dan

seluruh keluarga kami yang tidak pernah lelah selalu memberikan doa, semangat dan dorongan serta dukungannya baik moril maupun materiil selama kami menempuh pendidikan dan dalam menyelesaikan penelitian karya akhir ini Akhirnya, penulis memohon kepada Allah SWT, Semoga Allah SWT senantiasa memberikan perlindungan dan melimpahkan rahmat, bimbingan dan hidayah-Nya kepada kita semua, sehingga kita menjadi insan yang mulia dan bermanfaat bagi sesama.

Aamiin Allahumma Aamiin.

Surabaya, Juli 2022

Penulis

ABSTRACT

**CORRELATION OF SERUM FERRITIN LEVELS
WITH THE SEVERITY OF COVID-19 PNEUMONIA IN TYPE 2 DM
PATIENTS**

Background: The disease process of COVID-19 patients is also closely related to the cytokine storm phase which shows an exaggerated immune response to viral infection, especially in patients with comorbid such type 2 Diabetes Mellitus(DMT2). Various acute-phase proteins that indicate inflammation have been identified that are used to determine infection activity and the level of cell damage, such as ferritin. Ferritin is an iron (Fe) binding protein in cells. Ferritin that should be found in cells will increase in number in the blood circulation due to massive cell damage that occurs in the acute inflammatory process, also known as hyperferritinemia syndrome. Several studies have linked the condition to critically ill rates of COVID-19.

Objective: To determine the relationship between serum ferritin levels and the severity of COVID-19 pneumonia in type 2 DM patients.

Methods: This study is an analytical observational study (cross sectional) using secondary data from medical records. The study sample was a population that was selected through inclusion and exclusion criteria from the study population including adults (age > 18 years), confirmed cases of COVID-19, had comorbid type 2 diabetes and had measurement data for serum ferritin levels in the first 10 days of hospitalization. The study sample size was all medical records of type 2 DM patients with COVID-19 pneumonia who were treated at RIK Internal Medicine Dr. Soetomo Surabaya in the period April to September 2020 who met the inclusion and exclusion criteria (total sampling). The number of samples required is calculated using the formula and obtained 159.

Result: The proportion of COVID-19 patients with comorbid Type 2 DM in RSUD Dr. Soetomo Surabaya was 48,60 % with 80.5% moderate severity and 19.5% severe severity and 78,6% had serum ferritin levels >400 mg/dL with a mean of 1177.21 ± 1275.90 mg/dL. chi square test results $p = 0.024$.

Conclusion: There is a relationship between serum ferritin levels and the severity of COVID-19 pneumonia in Type 2 DM patients at Dr Soetomo Hospital Surabaya.

Keywords : Ferritin serum, COVID-19, Severity level, Type 2 Diabetes Mellitus,

ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR FERITIN SERUM DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PNEUMONIA COVID-19 PADA PASIEEN DM TIPE 2

Latar belakang: Proses perjalanan penyakit pasien COVID-19 juga dikaitkan erat dengan fase badai sitokin yang menunjukkan respon imun berlebihan terhadap infeksi virus, terutama pada pasien dengan komorbid seperti DM Tipe 2. DM Tipe 2 meningkatkan morbiditas dan mortalitas pneumonia COVID-19 melalui berbagai mekanisme. Feritin sebagai salah satu penanda inflamasi akut yang seharusnya ditemukan dalam sel akan meningkat jumlahnya di peredaran darah akibat kerusakan sel masif, disebut juga *hyperferritinemia syndrome*. Beberapa penelitian telah mengaitkan kondisi tersebut dengan tingkat penyakit COVID-19.

Objektif: Untuk mengetahui hubungan antara kadar serum feritin dengan derajat keparahan pneumonia COVID-19 pada pasien DM tipe 2.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik (cross sectional) menggunakan data sekunder dari rekam medis. Sampel penelitian adalah populasi yang terpilih melalui kriteria inklusi dan eksklusi dari populasi penelitian meliputi dewasa (usia >18 tahun), kasus konfirmasi COVID-19, memiliki komorbiditas DM tipe 2 dan memiliki data pengukuran kadar serum feritin 10 hari pertama rawat inap. Besar sampel penelitian adalah seluruh rekam medis pasien DM tipe 2 dengan pneumonia COVID-19 yang di rawat di RIK Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode April hingga September 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi (*total sampling*) sebanyak 159 sampel

Hasil: Proporsi pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM Tipe 2 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya adalah 48.60% dengan 80.5% derajat keparahan sedang dan 19.5% derajat keparahan berat serta 78,6% memiliki kadar serum feritin >400 mg/dL dengan rerata 1177.21 ± 1275.90 mg/dL. Hasil uji chi square $p = 0.024$.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara kadar serum feritin dengan derajat keparahan pneumonia COVID-19 pada pasien DM Tipe 2 di RSUD Dr Soetomo Surabaya.

Kata kunci : Serum feritin, COVID-19, Derajat Keparahan, Diabetes Mellitus Tipe 2.

DAFTAR ISI

Halaman Judul	ii
Lembar Pengesahan	iii
Lembar Pernyataan Keaslian Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
Kata Pengantar.....	v
Abstract	x
Abstrak	xi
Daftar Isi.....	xii
Daftar Gambar	xv
Daftar Tabel.....	xvi
Daftar Singkatan	xvii
 Bab 1 Pendahuluan	 1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Segi Ilmu Pengetahuan	4
1.4.2 Segi Pelayanan Kesehatan	5
 BAB 2 Tinjauan Pustaka	 6
2.1 Zat Besi (Fe) dan Metabolisme Besi.....	6
2.2 Kadar Feritin.....	9
2.3 Feritin sebagai Indikator Inflamasi	9
2.4 Infeksi SARS CoV-2	12
2.5 Epidemiologi COVID-19	13
2.6 Patofisiologi Pneumonia COVID-19	14
2.7 Klasifikasi Pneumonia COVID-19	18

2.8	Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2	20
2.9	Kadar Serum Feritin pada Diabetes Melitus	24
BAB 3 KERANGKA KONSEP		35
3.1	Kerangka Konsep Penelitian.....	35
3.2	Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian.....	36
3.3	Hipotesis Penelitian	37
BAB 4 METODE PENELITIAN		38
4.1	Rancangan Penelitian.....	38
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	38
4.3	Jenis Data	38
4.4	Populasi Penelitian.....	38
4.5	Sampel Penelitian	39
4.6	Besar Sampel	39
4.7	Kriteria Inklusi.....	39
4.8	Kriteria Eksklusi	40
4.9	Variabel Penelitian.....	40
4.10	Definisi Operasional	41
4.11	Prosedur Pengambilan Data Penelitian.....	44
4.12	Analisis Data	44
4.13	Protokol Penelitian.....	45
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS		46
5.1	Deskriptif Karakteristik Data Subyek.....	46
5.2	Analisis Kadar Feritin	50
5.3	Analisis Derajat Keparahan.....	53
5.3.1	Analisa Hubungan Karakteristik dengan Derajat Keparahan	54
5.4	Analisis Hubungan Kadar Feritin dengan Derajat Keparahan	55
BAB 6 PEMBAHASAN		57
6.1	Karakteristik Umum Pasien DM Tipe 2 dengan Pneumonia COVID-19.....	57

6.2	Analisa kadar feritin serum Pasien DM Tipe 2 dengan Pneumonia COVID-19.....	63
6.3	Analisa Derajat Keparahan Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Pneumonia COVID-19	65
6.4	Hubungan Kadar Ferritin Serum dengan Derajat Keparahan Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Pneumonia COVID-19.....	65
6.5	Kelemahan Penelitian	69
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN		70
7.1	Kesimpulan.....	70
7.2	Saran.....	71
DAFTAR PUSTAKA		72
LAMPIRAN		78

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Sirkulasi Fe dalam darah.....	7
Gambar 2.2	Metabolisme besi oleh Makrofag (inflamasi).....	11
Gambar 2.3	SARS CoV-2 Menginduksi Kerusakan Pancreas.....	22
Gambar 2.4	Patofisiologi. DM2 sebagai Komorbid Pneumonia COVID-19.....	27
Gambar 2.5	Mekanisme Terjadinya Badai Sitokin yang Dipicu Hiperglikemia.....	28
Gambar 2.6	Mekanisme Peningkatan Produksi Sitokin Pro Inflamasi oleh Feritin.....	29
Gambar 2.7	Pengaruh Feritin pada Infeksi Covid-19.....	32
Gambar 3.1	Kerangka Konsep Penelitian.....	35
Gambar 4.1	Protokol penelitian.....	45
Gambar 5.1	Histogram Distribusi Ferritin.....	51
Gambar 5.2	Histogram Derajat Keparahan Pneumonia Covid-19.....	53
Gambar 5.3	Hubungan Kadar Ferritin dengan Derajat Keparahan Pneumonia Covid-19.....	56

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Distribusi Karakteristik Pasien DM Tipe 2 dengan Pneumonia Covid-19.....	46
Tabel 5.2	Deskripsi Kadar Feritin.....	51
Tabel 5.3	Analisis Hubungan Karakteristik dengan Kadar Feritin Serum.....	52
Tabel 5.4	Deskripsi Derajat Keparahan Pneumonia Covid-19.....	53
Tabel 5.5	Analisis Hubungan Karakteristik dengan Derajat Keparahan Pneumonia Covid-19.....	54
Tabel 5.6	Hubungan Kadar Feritin dengan Derajat keparahan Covid-19.....	55

DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: Angiotensin Converting Enzyme-2
AKI	: Acute Kidney Injury
ALI	: Acute Lung Injury
APD	: Alat Pelindung Diri
ARDS	: Acute respiratory distress syndrome
ART	: Antiretroviral Therapy
CI	: Confidence Interval
CCDC	: Chinese Centre for Disease Control and Prevention
CDC	: Center for Disease Control and Prevention
COVID-19	: Corona Virus Infection Disease-19
CPAP	: continuous positive airway pressure
CVD	: Cardiovascular Disease
CRP	: C-reactive protein
CXCL-10	: CXC Motif Chemokine Ligand-10
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DM	: Diabetes Mellitus
ECMO	: Extracorporeal Membrane Oxygenation
EWS	: Early Warning Score
FEV1	: Forced Expiratory Volume in one second
FVC	: Forced Vital Capacity
FiO ₂	: Fraction of Inspired Oxygen
GINA	: Global Inisiative for Asthma
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HFNO	: High Flow Nasal Oxygen
ICU	: Intensive Care Unit
ICS	: Inhaled Corticosteroid
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
IMT	: Indeks Massa Tubuh
ISH	: international Society of Hypertension
LDH	: Laktat Dehidrogenase
MAP	: Mean Arterial Pressure
MCP-1	: Monosit Chemoattractant Protein-1
MIP-1 α	: Macrophage Inflammatory Protein-1 α
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndromes
mRNA	: Messegenger Ribonucleic Acid
NAAT	: Nucleic Acid Amplification Tests
NGSP	: National Glycohemoglobin Standardization Program
NIV	: Non Invasive Ventilation
PaO ₂	: Partial Pressure of Oxygen
PEEP	: Positive End Expiratory Pressure
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronik

RCT	: Randomized Control Trial
RNA	: Ribonucleic Acid
RR	: Relative Risk
RT-PCR	: Real Time Polymerase Chain Reaction
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SpO ₂	: Saturation of Peripheral Oxygen
TNF	: Tumor Necrosing Factor
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organization