

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus didefinisikan sebagai suatu penyakit yang termasuk dalam kelompok penyakit metabolik yang dikarakteristikan dengan adanya kondisi hiperglikemia akibat defek pada sekresi insulin, resistensi pada insulin atau lainnya dengan timbulnya gejala-gejala khas seperti poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang mampu menimbulkan beberapa komplikasi jangka panjang meliputi komplikasi makrovaskular seperti aterosklerosis pada pembuluh darah jantung dan perifer, hipertensi, maupun abnormalitas pada metabolisme lipoprotein serta mikrovaskular seperti retinopati dengan adanya potensi kebutaan, neuropati saraf autonom dan perifer, maupun nefropati yang mengganggu struktur dan fungsi ginjal (ADA, 2013). Suatu studi meta-analisis yang meneliti disfungsi multi-organ pada pasien covid-19 memaparkan temuannya yang membuktikan jika pasien CKD sangat berisiko tinggi untuk mengalami klinis covid-19 yang parah (OR= 1,84; 95% CI, 1,47-2,30). Infeksi yang parah pada pasien covid-19 menjadi hal yang sangat memungkinkan untuk terjadi AKI dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami keparahan infeksi oleh virus ini (OR= 10,25; 95% CI, 7.60-13,84, (Wu, 2020). Berdasarkan sebuah studi kohort yang menganalisis hubungan antara penanda kerusakan ginjal dan kematian pada 701 pasien dengan covid-19, dijelaskan bahwa proteinuria dan peningkatan kadar serum kreatinin pada pasien covid-19 dengan gangguan ginjal yang merujuk pada *Chronic Kidney Disease (CKD)*, yang merupakan bentuk komplikasi dari diabetes melitus, disinyalir dapat meningkatkan risiko kematian pasien selama perawatan 4 hingga 11 kali lebih tinggi. Peningkatan kadar serum kreatinin juga berperan dalam memprediksi peningkatan potensi kejadian

Acute Kidney Injury (AKI) yang dapat pula menambah risiko mortalitas pasien covid-19 (Chang *et al*, 2020). Secara umum, eGFR dikenal sebagai indikator terbaik dan sering digunakan oleh klinisi sebagai penentu kualitas status fungsi ginjal seseorang, yang nilai normalnya berada di kisaran angka 90-120 mL/min/1.73m² (NIH, 2022). Hingga saat ini belum ada data penelitian mengenai hubungan antara nilai eGFR dengan mortalitas pada penderita diabetes melitus dan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Per tahun 2019, diperkirakan ada sekitar 351,7 juta orang di rentang usia produktif 20-64 tahun yang terdiagnosis dan yang tidak terdiagnosis dengan Diabetes Melitus. Terdapat kenaikan prevalensi diabetes melitus yang sejalan dengan pertambahan usia. Di tahun 2019, data menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus pada kelompok usia 20-24 tahun sebesar 1,4% sedangkan pada kelompok usia 75-79 tahun diestimasi berkisar di angka 19,9%. Ada juga perbedaan prevalensi diabetes melitus menurut jenis kelamin. Dikatakan bila prevalensi kejadian diabetes melitus lebih banyak terjadi pada pria dibanding wanita dengan rasio senilai 0.9:1 atau sekitar 17,2 juta lebih banyak pada laki-laki. Berdasarkan pemeringkatan 10 besar negara dengan pengidap diabetes di rentang usia 20-79 tahun yang dikeluarkan oleh International Diabetes Federation Edisi ke-9 tahun 2019, Indonesia menduduki peringkat ke-7 dengan jumlah 9,2-11,5 juta orang (IDF, 2019). diabetes melitus merupakan satu dari beberapa faktor risiko penyebab gagal ginjal. Tahun 2018, Di Indonesia sendiri persentase kejadian diabetes melitus pada usia produktif sebesar 6,5%, yang mana 1,8% nya sudah terdiagnosis sebagai diabetes melitus sedangkan persentase kejadian diabetes melitus yang disertai dengan adanya disfungsi ginjal sendiri mencapai 4%, yang mana 0,6% nya telah terdiagnosis sebagai komplikasi (Mihardja *et al*, 2018). Disamping itu, diabetes melitus yang ko-infeksi dengan covid-

19 turut menjadi faktor pencetus timbulnya AKI selain faktor usia, adanya penyakit pada jantung maupun hipertensi. Tidak hanya itu, dilaporkan ada sekitar 15% pasien yang dirawat dengan covid-19 di RS memiliki setidaknya satu tanda kelainan pada ginjal yang mengindikasikan bahwa infeksi oleh virus ini dapat menyebabkan gangguan pada organ ginjal berupa peningkatan serum urea atau penurunan laju filtrasi glomerulus yang berpotensi terhadap peningkatan risiko munculnya AKI dengan *outcome* yang buruk, termasuk mortalitas. Pasien covid-19 yang menunjukkan gejala AKI juga memiliki risiko kematian 5,3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien komorbid tanpa ada perburukan kondisi menjadi AKI bahkan dalam suatu studi meta analisis terbaru memparkan bahwa mortalitas akibat AKI pada pasien covid-19 13 kali lebih tinggi (Gagliardi, 2020). Li *et al* juga pernah melakukan observasi dan menerangkan jika terdapat 28% pasien covid-19 mengalami AKI (9% tidak menjadi parah dan 66% menjadi parah) (Li *et al*, 2020). Huang *et al*. dalam studinya melaporkan diantara 41 pasien yang terinfeksi covid-19, 10% nya ditemukan mengalami peningkatan level serum kreatinin dan 7% nya menderita AKI (Huang *et al.*, 2020). Selain itu, CKD pun ditemukan menjadi hal penting yang ikut berkontribusi dalam memperburuk prognosis pasien covid-19 dengan adanya bukti kematian pada lebih 20% pasien covid-19 diduga mengalami CKD (Gagliardi, 2020). Menurut data dari *Italian Health Institute*, diantaranya penyakit kronis pendahulu yang paling banyak menyertai pasien covid-19 ialah CKD (23,1%), setelah hipertensi (70%) dan diabetes melitus (31,7%). Terlebih, terdapat bukti yang menjelaskan bahwa ada hubungan antara covid-19 dengan gangguan ginjal terhadap mortalitas. (Tregoning, 2020).

Kenaikan level serum kreatinin pada pasien covid-19 yang sebelumnya didapati dengan gangguan ginjal dapat mengakibatkan adanya anomaly dan

perubahan pada sistem imun yang ditandai dengan peningkatan jumlah leukosit dan penurunan jumlah limfosit maupun hitung platelet. Pasien berada dalam kondisi *pro-inflammatory state* yang meliputi defek pada fungsi normal sistem imun dan berada pada risiko tinggi untuk infeksi covid-19 yang utamanya menyerang sistem pernapasan pasien. Diperoleh pula data bahwa ada kemungkinan abnormalitas pada fungsi koagulan yang termasuk pemanjangan waktu aktivasi tromboplastin dan jumlah D-dimer yang tinggi. Reseptor ACE-2, yang merupakan reseptor sekaligus pintu masuk bagi virus SARS-CoV-2 untuk menginvasi tubuh host, pada tubulus proksimal ginjal diprediksi menjadi pemicu secara langsung kerusakan melalui kemampuan sitopatik yang dimiliki oleh virus tersebut terhadap ginjal. Makrofag CD68+ dan C5b-9 berperan dalam melepaskan sitokin proinflamasi dan memediasi mekanisme komplemen yang berpartisipasi dalam pathogenesis kerusakan pada tubulointerstitial ginjal. Hal tersebut dapat memicu fibrosis, apoptosis pada sel epitel, dan *microvasulature damage*. Pasien dengan covid-19 juga menunjukkan gambaran limfopenia, yang utamanya terkait dengan penurunan jumlah sel T terkhususnya adalah limfosit T sitotoksik, kenaikan jumlah neutrophil dan sitokin proinflamasi meliputi IL-2, IL-6, IL-10, dan (IFN)-gamma. Berdasarkan teori yang didapat, sel T memiliki fungsi dalam menekan overaktivitas dari sistem imun bawaan selama proses infeksi oleh virus. Ini dapat menjelaskan mengapa pada pasien COVID-19 dijumpai adanya penurunan jumlah sel T dan kenaikan level IL-2, IL-4, IL-10, (TNF)-alfa, dan (IFN)-gamma pada serum yang mengindikasikan bahwa kejadian AKI oleh kondisi patologis karena covid-19 disebabkan oleh badai sitokin, yang mana mekanisme ini tidak mampu membunuh virus SARS-CoV-2, melainkan dapat menimbulkan sejumlah kerusakan pada sel-sel normal di organ target. Agregasi eritrosit yang dapat mengobstruksi lumen pada kapiler glomerulus dan peritubular yang diidentifikasi

sebagai bagian dari proses yang terinduksi oleh aktivitas inflamasi berpotensi dalam akumulasi stress oksidatif, inflamasi, aktivasi komplemen, dan kerusakan pada mikrovaskular yang progresif. Dianalisis pula dari profil hematologi pasien covid-19, ditemukan adanya status hiperkoagulabilitas yang dapat berveolusi memebntuk nekrosis tubular akut dan nekrosis korteks pada ginjal sehingga menimbulkan kerusakan yang bersifat irreversibel (Gagliardi, 2020).

Dengan melihat adanya hubungan antara nilai eGFR sebagai penanda adanya gangguan ginjal pada pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo terhadap mortalitas selama dirawat, diharap mampu memberikan gambaran data yang jelas guna menilai prognosis dan memaksimalkan perawatan pada pasien.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik umum (jenis kelamin dan usia) pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?
2. Bagaimana gambaran fungsi ginjal pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?
3. Bagaimana gambaran severitas covid-19 pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?
4. Bagaimana gambaran komorbiditas (penyakit jantung, penyakit paru kronis, hipertensi, koagulopati, dan obseitas) pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

5. Bagaimana gambaran mortalitas pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal selama dirawat karena covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
6. Berapa nilai *cut off* eGFR yang dapat meningkatkan mortalitas pada pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?
7. Bagaimana hubungan antara nilai eGFR dengan mortalitas pasien diabetes mellitus dengan gangguan ginjal di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?
8. Bagaimana pengaruh antara nilai eGFR, severitas covid-19, dan komorbid terhadap mortalitas pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara nilai eGFR dengan mortalitas pasien diabetes melitus dan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik umum (jenis kelamin dan usia) pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
2. Mengetahui gambaran fungsi ginjal pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
3. Mengetahui gambaran severitas covid-19 pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

4. Mengetahui gambaran komorbiditas (penyakit jantung, penyakit paru kronis, hipertensi, koagulopati), dan obesitas) pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
5. Mengetahui gambaran mortalitas selama perawatan pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
6. Mengetahui nilai *cut off* eGFR yang dapat meningkatkan mortalitas pada pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
7. Menganalisis hubungan antara nilai eGFR dengan mortalitas pasien diabetes mellitus dan gangguan ginjal di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
8. Menganalisis pengaruh antara nilai eGFR, severitas covid-19, dan komorbid terhadap mortalitas pasien diabetes melitus dengan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sarana informasi data awal terkait hubungan antara nilai eGFR dengan mortalitas pasien diabetes melitus dan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya agar dapat terinspirasi untuk melakukan penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat Praktis

Mengetahui data tentang hubungan antara nilai eGFR dengan mortalitas pasien DM dan gangguan ginjal yang dirawat dengan covid-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, sehingga bisa dijadikan dasar pertimbangan untuk perawatan yang lebih intensif pada penderita DM dengan gangguan ginjal yang menderita covid-19.