

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

**HUBUNGAN ANTARA KADAR GULA DARAH AWAL DAN LAMA
PERAWATAN PENDERITA DIABETES MELITUS YANG DIRAWAT
DENGAN COVID-19**



PENULIS

FATHIMATUZ ZAHRO
NIM.011911133027

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

**HUBUNGAN ANTARA KADAR GULA DARAH AWAL DAN LAMA
PERAWATAN PENDERITA DIABETES MELITUS YANG DIRAWAT
DENGAN COVID-19**



PENULIS

FATHIMATUZ ZAHRO
NIM.011911133027

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

**HUBUNGAN ANTARA KADAR GULA DARAH AWAL DAN
LAMA PERAWATAN PENDERITA DIABETES MELITUS YANG
DIRAWAT DENGAN COVID-19**

Skripsi

Untuk memenuhi persyaratan tahap sarjana Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis

FATHIMATUZ ZAHRO
NIM.011911133027

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**HUBUNGAN ANTARA KADAR GULA DARAH AWAL DAN
LAMA PERAWATAN PENDERITA DIABETES MELITUS YANG
DIRAWAT DENGAN COVID-19**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Kedokteran di
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh :

FATHIMATUZ ZAHRO

NIM.011911133027

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, dr., Sp.PD,
K-EMD, FINASIM, FACP
NIP. 195804011984031011

Pembimbing Serta



Helmia Hasan, dr., Sp.P (K),
M.Pd.Ked, FCCp
NIP. 19591115 201601 6 201

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

LEMBAR PERSETUJUAN PENGUJI
HUBUNGAN ANTARA KADAR GULA DARAH AWAL DAN
LAMA PERAWATAN PENDERITA DIABETES MELITUS YANG
DIRAWAT DENGAN COVID-19

SKRIPSI

Oleh :

FATHIMATUZ ZAHRO
NIM.011911133027

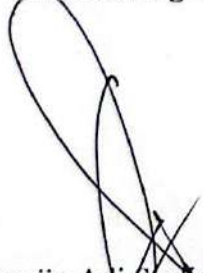
Disetujui dan diterima setelah diuji oleh
tim penguji Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
Surabaya, 14 November 2022

Menyetujui,
Ketua Penguji



Dr. Jongky Hendro Prajitno, dr., Sp. PD-KEMD
NIP. 197211112010121002

Pembimbing Utama



Dr. Soebagijo Adi Spelstijo, dr., Sp.PD,
K-EMD, FNASIM, FACP
NIP. 195804011984031011

Pembimbing Serta



Helmia Hasan, dr., Sp.P (K),
M.Pd.Ked, FCCp
NIP. 19591115 201601 6 201

**LEMBAR PERSETUJUAN KOORDINATOR PROGRAM STUDI
KEDOKTERAN**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR GULA DARAH AWAL DAN
LAMA PERAWATAN PENDERITA DIABETES MELITUS YANG
DIRAWAT DENGAN COVID-19**

SKRIPSI

Oleh :

FATHIMATUZ ZAHRO

NIM.011911133027

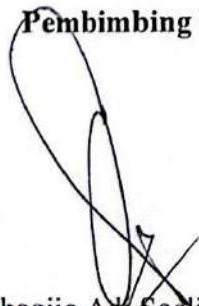
Disetujui dan diterima setelah diuji oleh
tim penguji Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
Surabaya, 14 November 2022

**Menyetujui,
Koordinator Program Studi Kedokteran**



Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M. Kes
NIP. 197506122005012003

Pembimbing Utama



Dr. Soebagijo Ad Soelistijo, dr., Sp.PD,
K-EMD, FINASIM, FACP
NIP. 195804011984031011

Pembimbing Serta



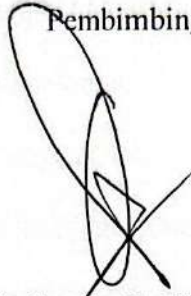
Helmia Hasan, dr., Sp.P (K),
M.Pd.Ked, FCCp
NIP. 19591115 201601 6 201

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui untuk diujikan

Tanggal 14 November 2022

Pembimbing I



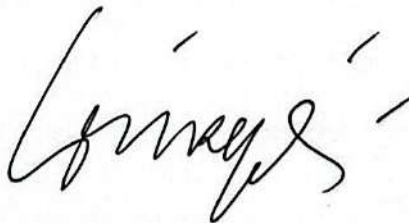
Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, dr., Sp.PD, K-EMD, FINASIM, FACP
NIP. 195804011984031011

Pembimbing II



Helmia Hasan, dr., Sp.P (K), M.Pd.Ked, FCCp
NIP. 19591115 201601 6 201

Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran



Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M. Kes
NIP. 197506122005012003

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, Saya :

Nama : Fathimatuz Zahro
Tempat & Tanggal Lahir : Bontang, 6 November 2001
NIM : 011911133027
Fakultas : Kedokteran
Jenjang : Sarjana (S1)
Alamat e-mail : fathimatuz.zahro-2019@fk.unair.ac.id
No. telepon : 085248192121
Judul Karya Akhir : **Hubungan Antara Kadar Gula Darah Awal dan Lama Perawatan Penderita Diabetes Melitus yang Dirawat Dengan COVID-19**

Menyatakan bahwa dokumen ilmiah skripsi yang saya buat benar-benar hasil karya saya sendiri dan tidak terdapat bagian dari karya yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang/Lembaga lain, kecuali yang tertulis di sitasi dalam dokumen ini dan disebutkan sumbernya secara lengkap dalam daftar pustaka.

Dengan ini saya menyatakan bahwa dokumen ilmiah ini bebas dari unsur-unsur plagiasi dan apabila di kemudian hari terbukti merupakan suatu plagiasi dari hasil karya penulis lain dan/atau dengan sengaja mengajukan karya atau pendapat yang merupakan hasil penulis lain, maka penulis bersedia menerima sanksi sesuai yang telah ditetapkan.

Surabaya, 6 November 2022



Fathimatuz Zahro
NIM.011911133027

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah, Tuhan Yang Maha Esa. Karena berkat, rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Hubungan Antara Kadar Gula Darah Awal dan Lama Perawatan Penderita Diabetes Melitus yang Dirawat dengan COVID-19”.

Penelitian ini tidak akan terlaksana dengan baik tanpa adanya dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu ucapan terimakasih sebesar-besarnya disampaikan kepada pihak-pihak berikut :

1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes selaku Koordinator Program Studi Kedokteran yang telah memberi perizinan dalam pembuatan skripsi.
3. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes selaku PJB Blok Penelitian yang telah membantu dan memfasilitasi penyusunan penelitian ini.
4. Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, dr., SpPD, K-EMD, FINASIM, FACP selaku dosen pembimbing I yang telah bersedia menyediakan waktunya untuk membimbing dan memberikan arahan kepada saya dalam menyelesaikan skripsi sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
5. Helmia Hasan, dr., Sp.P (K), M.Pd.Ked, FCCp selaku dosen pembimbing II yang telah bersedia menyediakan waktunya untuk membimbing saya dalam menyelesaikan skripsi sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
6. Jongky Hendro Prajitno, dr., Sp. PD-KEMD selaku dosen penguji yang telah bersedia menyediakan waktunya untuk menguji dan memberikan masukan, kritik, serta saran untuk menyempurnakan skripsi ini.

7. Muhammad Isa dan Fauziyatul Maulida selaku orangtua saya yang selalu memberikan dukungan diiringi do'a tanpa henti, serta memberikan segala hal untuk keberhasilan saya.
8. Kakak-kakak saya, drg. Mohammad Muchlisul Ghoni, Mazidatul Inayah, dan drg. Whylda D. E. F., serta seluruh keluarga besar yang senantiasa memberi dukungan kepada saya.
9. Sahabat seperjuangan saya selama melakukan studi S1 Kedokteran, Tazkia Izzatun Az Zahra yang selalu memberikan saya semangat serta dukungan di segala situasi yang saya alami.
10. Sahabat-sahabat saya, Abdurrahman Fadlilah Amanu, Riska Ayu Eliana, Risma Seviaana Putri, Aulia Anggun Fithriyanti, Aprilia Mazikhatul Faizah, Zahrah Hisanah Rifdah, dan Raynanda Sabta Charis B., yang selalu menjadi *support system* dan memberikan saya semangat serta dukungan.
11. Sahabat saya semasa sekolah hingga sekarang, Andi Syahrimayani, Amalia Nur Azizah, Nur Fitri Amelia, Annisa Rahma Anggraini, Yulia Triananti Inayah yang selalu menghibur dan memberikan semangat kepada saya.
12. Sahabat seperjuangan skripsi saya dari awal penulisan proposal hingga saya mampu mengerjakan skripsi ini hingga selesai, Alfi Syahriani yang selalu memberikan bantuan, motivasi, serta dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
13. Nafizah Amalia, serta teman-teman KKN BBM-66 Kelompok Gadingwatu yang selalu menghibur dan mendukung saya.

14. Seluruh teman-teman sejawat COSTAE 2019 yang telah mendukung satu sama lain dalam berjuang di FK dan menyelesaikan tugas akhir ini.

15. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan, namun penulis berharap skripsi ini dapat menjadi landasan bagi penelitian selanjutnya dan memberikan manfaat bagi pembaca.

Surabaya, 6 November 2022

Penulis

RINGKASAN

Kadar gula darah yang tinggi, terutama saat awal masuk rumah sakit, bisa menjadi penanda prognosis yang buruk terlepas dari status diabetes. Ini menunjukkan bahwa kadar gula darah awal yang meningkat dapat memainkan peran yang menentukan dalam tingkat keparahan penyakit termasuk COVID-19 (Carrasco-Sánchez *et al.*, 2020). Data di Italia mendukung gagasan bahwa pasien dengan diabetes melitus sangat rentan terhadap COVID-19. Pada Maret 2020, sebesar 33,9% pasien yang meninggal akibat COVID-19 di Italia memiliki komorbid diabetes melitus (ECDC, 2020). Pasien COVID-19 melakukan perawatan intensif di rumah sakit dengan interval waktu perawatan yang berbeda tiap individu. Hal tersebut disebabkan oleh penurunan fungsi kekebalan tubuh pada pasien diabetes melitus dan menjadi salah satu faktor yang memperburuk keadaan pasien COVID-19. Sebuah studi yang dilakukan oleh Alkundi *et al.* (2020) menyatakan bahwa pasien COVID-19 dengan diabetes melitus tercatat tinggal di rumah sakit dengan rata-rata rawat inap 5 hari lebih lama dibandingkan dengan lama perawatan pasien tanpa diabetes yang melakukan rawat inap. Hal tersebut menegaskan bahwa pasien yang menderita diabetes melitus dan/atau hiperglikemia yang tidak terkontrol akan menjalani rawat inap dalam jangka waktu lebih lama dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat diabetes melitus (Wallia *et al.*, 2020).

Peningkatan aktivasi koagulasi, peradangan kronis, gangguan respon imun, dan potensi kerusakan langsung pankreas oleh SARS-CoV-2 menjadi salah satu mekanisme yang mungkin mendasari hubungan antara diabetes dan COVID-19 serta berpotensi menyebabkan luaran yang buruk hingga berdampak pada bertambahnya waktu perawatan pasien di rumah sakit (Hussain *et al.*, 2020). Mengetahui adanya hubungan diabetes melitus dengan COVID-19 merupakan tindakan penting yang dilakukan untuk

menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas pasien yang didiagnosis terinfeksi virus SARS-CoV-2 terutama di RSUD Dr. Soetomo. Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, penulis memandang untuk perlu melakukan penelitian dengan membahas dan menelaah hubungan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. soetomo.

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain analitik retrospektif dengan pendekatan *cross-sectional* untuk mengetahui hubungan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19. Populasi penelitian ini adalah pasien COVID-19 yang memiliki penyakit diabetes melitus dan melakukan rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Juni 2020 – Juni 2021. Sampel penelitian ini adalah rekam medis pasien rawat inap COVID-19 yang memiliki Riwayat penyakit diabetes melitus RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi. Besar sampel penelitian ini disesuaikan dengan aturan analisis regresi yang menyebutkan bahwa jumlah sampel minimal dalam menggunakan teknik analisis regresi adalah 15 hingga 20 kali jumlah variabel yang digunakan dan ditentukan bahwa penelitian ini menggunakan 186 sampel. Variabel yang diteliti dalam penelitian ini diantaranya kadar gula darah awal sebagai variabel independen, lama perawatan sebagai variabel dependen, serta komorbiditas dan derajat keparahan COVID-19 sebagai variabel moderasi. Analisis data pada penelitian ini menggunakan uji *multiple linear regrestion* untuk mengetahui hubungan kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19. Hasil dari penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19.

ABSTRACT

BACKGROUND : *It was known that diabetes melitus, hyperglycemia, and also admission hyperglycemia are related to the risk of increased morbidity and mortality in patients infected with the SARS-CoV-2 virus. The treatment of COVID-19 patients is carried out with different treatment time intervals for each individual. This is caused by a decrease in immune function in diabetes melitus patients and is one of the factors that worsen the situation of COVID-19 patients.*

OBJECTIVE : *The purpose of this study is to analyze the correlation between hospital admission blood glucose level and length of stay of diabetes melitus patient who are treated with COVID-19.*

METHODS : *This study used a cross-sectional method with retrospective analytics design to determine the correlation between hospital admission blood glucose level and length of stay of diabetes melitus patient who are treated with COVID-19. This study used medical record files as the research instruments.*

RESULTS : *The results of this study indicate that the patient's gender are equal between male and female. The majority of patients age are in the range of 41 – 60 years old. The majority of patient's hospital admission blood glucose level are >180 mg/dL. The majority of patient's length of stay are more than 21 days. The majority of patient's condition are in a moderate severity of COVID-19 and having comorbidity. The results of the multivariate correlative test showed that there is a correlation between the hospital admission blood glucose level and the length of stay.*

CONCLUSION : *This study proves that there is a significant correlation between the hospital admission blood glucose level and the length of stay for people with diabetes melitus who are treated with COVID-19.*

KEYWORDS : *Hospital admission blood glucose, length of stay, COVID-19*

DAFTAR ISI

SAMPUL DALAM	ii
HALAMAN PRASYARAT	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PENGUJI	v
LEMBAR PERSETUJUAN KOORDINATOR PROGRAM STUDI KEDOKTERAN	vi
LEMBAR PERSETUJUAN	vii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	viii
UCAPAN TERIMA KASIH	ix
RINGKASAN	xii
ABSTRACT	xiv
DAFTAR ISI	xv
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xx
DAFTAR SINGKATAN	xxi
BAB I 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 Manfaat teoritis	4
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Gula Darah	6
2.1.1 Fisiologi Gula Darah dalam Tubuh	6
2.1.2 Klasifikasi Kadar Gula darah	8
2.1.3 Kadar Gula Darah Awal dan Faktor yang Mempengaruhi Homeostasis Gula dalam darah	9
2.2 Diabetes Melitus	11

2.2.1 Etiologi Diabetes Melitus	12
2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus.....	14
2.2.3 Patofisiologi Diabetes Melitus	18
a. Diabetes Melitus Tipe 1.....	18
2.2.4 Komplikasi Diabetes Melitus	22
2.2.5 Faktor Risiko Diabetes Melitus	26
2.3 COVID-19	28
2.3.1 Etiologi COVID-19	28
2.3.2 Patofisiologi COVID-19.....	29
2.3.3 Komplikasi COVID-19	30
2.3.4 Komorbiditas COVID-19	40
2.3.5 Derajat Keparahan dan lama perawatan COVID-19	46
2.4 Kadar HbA1c.....	48
2.5 Hubungan Hiperglikemi, Diabetes Melitus dan COVID-19	48
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	57
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	57
3.2 Hipotesis Penelitian	59
BAB 4 MATERI DAN METODE PENELITIAN	60
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	60
4.2 Populasi, besar sampel (sample size), dan teknik pengambilan sampel.....	60
4.2.1 Populasi Penelitian	60
4.2.2 Sampel Penelitian	60
4.2.3 Besar Sampel Penelitian	61
4.2.4 Teknik Pengambilan Sampel	61
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	61
4.3.1 Variabel Penelitian	61
4.3.2 Definisi Operasional.....	62
4.4 Instrumen Penelitian	63
4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	63
4.6 Prosedur Penelitian	64
4.7 Kerangka Operasional Penelitian	64
4.8 Pengolahan dan Analisis Data	65
4.8.1 Pengolahan data.....	65
4.8.2 Analisis Data	65
4.9 Aspek Etik Penelitian	66
BAB V HASIL DAN ANALISIS	67
5.1 Karakteristik dan Distribusi Subjek Penelitian.....	67
5.2 Karakteristik Parameter Gula Darah Awal.....	67
5.3 Karakteristik Lama Perawatan	68
5.4 Derajat Keparahan COVID-19	68

5.6 Karakteristik Kadar HbA1c	69
5.7 Hubungan Antara Kadar Gula Darah Awal dan Lama Perawatan	70
5.7.1 Uji Asumsi Klasik	70
5.7.2 Analisis Hubungan Antara Kadar Gula darah Awal dan Lama Perawatan disertai Pengaruh dari Komorbiditas dan Derajat Keparahan COVID-19	71
5.8 Analisis Pengaruh Kadar HbA1c Terhadap Hubungan Antara Kadar Gula Darah Awal dan Lama Perawatan Penderita DM yang Dirawat dengan COVID-19	74
BAB VI PEMBAHASAN	75
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian	75
6.1.1 Jenis Kelamin Penderita DM yang dirawat dengan COVID-19	75
6.1.2 Usia Penderita DM yang dirawat dengan COVID-19	75
6.1.3 Mortalitas Penderita DM yang dirawat dengan COVID-19.....	76
6.2 Hubungan Antara Kadar Gula Darah Awal dan Lama Perawatan Penderita Diabetes Melitus yang Dirawat dengan COVID-19.....	77
6.2.1 Pengaruh Kadar HbA1c Terhadap Hubungan Antara Kadar Gula Darah Awal dan Lama Perawatan Penderita Diabetes Melitus yang Dirawat dengan COVID-19	78
6.3 Keterbatasan Penelitian	78
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	80
7.1 Kesimpulan.....	80
7.2 Saran	81
DAFTAR PUSTAKA.....	82
LAMPIRAN	93

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 :	Tes Laboratorium Darah	8
Tabel 2.2 :	Autoantibodi sel islet yang terlibat dalam patogenesis	18
Tabel 2.3 :	Mekanisme penurunan fungsi sel- β	21
Tabel 4.1 :	Definisi Operasional	62
Tabel 5.1 :	Karakteristik dan distribusi subjek penelitian	67
Tabel 5.2 :	Distribusi data parameter gula darah awal subjek penelitian	67
Tabel 5.3 :	Distribusi data lama perawatan subjek penelitian	68
Tabel 5.4 :	Distribusi data derajat keparahan COVID-19 subjek penelitian	68
Tabel 5.5 :	Distribusi data komorbiditas subjek penelitian	69
Tabel 5.6 :	Distribusi data kadar HbA1c	69
Tabel 5.7 :	Uji <i>One Sample Kolmogorov-Smirnov</i>	70
Tabel 5.8 :	Uji heteroskedastisitas	71
Tabel 5.9 :	Analisis koefisiensi determinasi	71
Tabel 5.10:	Analisi simultan	72
Tabel 5.11:	Analisis uji t	73
Tabel 5.12:	Analisis simultan pengaruh kadar HbA1c	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 : Sekresi insulin endogen pada diabetes tipe 2	20
Gambar 2.2 : Awal mula terjadinya resistensi insulin dan sekresi insulin pada diabetes tipe 2	22
Gambar 2.3 : Komplikasi Klinis COVID-19	31
Gambar 2.4 : Mekanisme Patogenik Potensial pada pasien Diabetes dengan COVID-19	50
Gambar 3.1 : Kerangka konseptual	57
Gambar 4.1 : Kerangka operasional	64

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Hasil Analisis SPSS	93
Lampiran 2 : Data Rekam Medis	95
Lampiran 3 : Surat Kelaikan Etik	99
Lampiran 4 : <i>Case Report Form</i>	100

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: angiotensin converting enzyme-2
AKI	: <i>Acute kidney injury</i>
ARB	: Angiotensin Receptor Blockers
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
ASCVD	: Atherosclerotic Cardiovascular Disease
CFR	: Case Fatality Rate
COPD	: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COVID-19	: Coronavirus Disease 2019
CVD	: Cardiovascular disease
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DILI	: Drug-induced liver injury
DKA	: Diabetic ketoacidosis
DM	: Diabetes melitus
DMT1	: Diabetes melitus tipe 1
DMT2	: Diabetes melitus tipe 2
ESRD	: End-Stage Renal Disease
F-2,6-BP	: Fructose 2,6-bisphosphate
FEV1	: Forced Expiratory volume in one second
FVC	: Forced vital capacity
GDM	: Gestational Diabetes Melitus
GI	: Gastrointestinal
GIP	: Glucose-dependent insulinitropic polypeptide
GLP-1	: Glucagon like peptide-1
GLUT4	: Glucose transporter type 4

HbA1C	: Hemoglobin A1C
HLA	: Human Leucocyte Antigen
ICU	: Intensive Care Unit
IL-6	: Interleukin 6
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IRS-1	: Insulin receptor substrate 1
JAZF1	: Juxtaposed with another zinc finger protein 1
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young
NEFA	: Non Esterified Fatty Acid
PFK-1	: Phosphofructokinase-1
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SARS-CoV-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SpO ₂	: Saturasi oksigen
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSP	: Sistem saraf pusat
TCF7L2	: Transcription Factor 7 Like 2
TMPRSS2	: Transmembrane Serine Protease 2
TTGO	: Tes Toleransi Gula Oral

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Wabah Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) muncul pertama kali pada Desember 2019 di Wuhan, China. Wabah ini merupakan sekelompok kasus dengan pneumonia yang disebabkan oleh novel RNA beta-coronavirus (SARS-CoV-2) (WHO, 2021). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa spektrum klinis yang ditemukan pada pasien COVID-19 cukup beragam. Diketahui baik riwayat diabetes melitus maupun hiperglikemia cukup erat kaitannya dengan risiko peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 (Wallia *et al.*, 2020). Kadar gula darah yang tinggi, terutama saat awal masuk rumah sakit, bisa menjadi penanda prognosis yang buruk terlepas dari status diabetes. Ini menunjukkan bahwa kadar gula darah awal yang meningkat dapat memainkan peran yang menentukan dalam tingkat keparahan penyakit pada tahap awal (Carrasco-Sánchez *et al.*, 2020). Data lanjutan dari *World Health Organization* (WHO)-*China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019* menunjukkan tingkat fatalitas kasus pada pasien dengan DM yang mendasari terinfeksi SARS-CoV-2 mencapai 9,2% tingginya (WHO, 2020). Demikian juga, data di Italia mendukung gagasan bahwa pasien dengan diabetes melitus sangat rentan terhadap COVID-19. Pada Maret 2020, sebesar 33,9% pasien yang meninggal akibat COVID-19 di Italia memiliki komorbid diabetes melitus (ECDC, 2020). Di Indonesia, pasien COVID-19 melakukan perawatan intensif di rumah sakit hampir di seluruh daerah, termasuk salah satunya RSUD Dr. Soetomo. Perawatan pasien COVID-19 dilaksanakan dengan interval waktu perawatan yang berbeda tiap individu. Hal tersebut

disebabkan oleh penurunan fungsi kekebalan tubuh pada pasien diabetes melitus dan menjadi salah satu faktor yang memperburuk keadaan pasien COVID-19.

Dalam salah satu studi retrospektif terbesar terkait pasien rawat inap dengan COVID-19 yang dilakukan di New York, pasien diabetes terdiri dari 33,8% (1808/5700) dari total populasi rawat inap. Selain itu data dari dua rumah sakit di Wuhan terdapat 1561 pasien dengan COVID-19 menunjukkan bahwa mereka yang menderita diabetes (9,8%) lebih memerlukan perawatan di unit perawatan intensif (ICU) atau bahkan meninggal dunia (Palaiodimos *et al.*, 2021 ; Richardson *et al.*, 2020). Sebuah studi yang dilakukan oleh Alkundi *et al.* (2020) menyatakan bahwa pasien COVID-19 dengan diabetes melitus tercatat tinggal di rumah sakit dengan rata-rata rawat inap selama kurang lebih 14,4 hari, 5 hari lebih lama dibandingkan dengan lama perawatan pasien tanpa diabetes yang melakukan rawat inap selama rata-rata 9,8 hari (Alkundi *et al.*, 2020). Hal tersebut menegaskan bahwa pasien yang menderita diabetes melitus dan/atau hiperglikemia yang tidak terkontrol akan menjalani rawat inap dalam jangka waktu lebih lama dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat diabetes melitus (Wallia *et al.*, 2020).

Adanya keterkaitan antara pasien diabetes melitus dengan COVID-19 dan lama perawatannya, disebutkan bahwa pasien dengan kadar gula darah yang tidak terkontrol memerlukan perawatan yang lebih intensif karena keadaan yang lebih buruk, sedangkan pasien dengan kadar gula darah yang terkontrol dengan baik dikaitkan dengan luaran yang lebih baik (Hussain *et al.*, 2020 ; Erener, 2020). Selain itu, peningkatan aktivasi koagulasi, peradangan kronis, gangguan respon imun, dan potensi kerusakan langsung pankreas oleh SARS-CoV-2 menjadi salah satu mekanisme yang mungkin mendasari hubungan antara diabetes dan COVID-19 serta berpotensi menyebabkan luaran yang buruk hingga berdampak pada

bertambahnya waktu perawatan pasien di rumah sakit (Hussain *et al.*, 2020). Hingga saat ini belum ada data penelitian terkait hubungan antara status kendali gula darah pasien diabetes yang mengalami infeksi COVID-19—dengan lama waktu perawatannya di RSUD Dr. Soetomo Surabaya (Roeroe *et al.*, 2021; RSUD Dr. Soetomo, 2020). Dalam penelitian ini, diduga lama perawatan pasien menjadi salah satu penanda tingkat keparahan pasien yang dipengaruhi oleh kadar gula darah yang tinggi. Mengetahui adanya hubungan diabetes melitus dengan COVID-19 merupakan tindakan penting yang dilakukan untuk menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas pasien yang didiagnosis terinfeksi virus SARS-CoV-2 terutama di RSUD Dr. Soetomo. Intervensi yang lebih serius perlu ditekankan terkait perawatan pasien COVID-19 dengan komorbiditas diabetes melitus. Pendalaman pengetahuan terkait kadar gula darah awal dan hubungannya dengan pasien penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 juga perlu dilakukan. Segala bentuk upaya tersebut penting untuk ditegakkan agar risiko perkembangan klinis yang lebih berat dan waktu perawatan yang lebih lama dapat diturunkan.

Oleh karena itu, pasien COVID-19 yang memiliki penyakit bawaan diabetes melitus dapat menjadi masalah yang serius di masa ini. Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, penulis memandang untuk perlu melakukan penelitian dengan membahas dan menelaah hubungan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. soetomo.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi karakteristik pasien penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo.
2. Mengetahui gambaran kadar gula darah awal pasien penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo.
3. Mengetahui gambaran lama perawatan pasien penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo.
4. Mengidentifikasi gambaran komorbiditas (penyakit kardiovaskuler, penyakit paru kronis, hipertensi, gangguan fungsi ginjal, koagulopati, serta keganasan) pada penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo.
5. Menilai derajat keparahan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo.
6. Menganalisis hubungan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data mengenai ada tidaknya hubungan antara kadar gula awal dengan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo sehingga dapat

menjadi referensi serta saran bagi penelitian selanjutnya terkait faktor-faktor yang berkorelasi dengan diabetes melitus dan COVID-19.

1.4.2 Manfaat praktis

- 1) Menambah pengetahuan tenaga medis mengenai hubungan antara kadar gula awal dan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo.
- 2) Menjadi sarana dalam membantu penentuan penanganan khusus terhadap hiperglikemia awal pada pasien diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19.
- 3) Sebagai dasar untuk memberikan rekomendasi untuk meningkatkan perawatan serta pemantauan kondisi pasien pasca mengalami COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus.

BAB 2**TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Gula Darah**

Gula adalah gula monosakarida yang diperoleh tubuh dari makanan dan digunakan sebagai sumber energi utama manusia. Gula masuk ke tubuh dalam beberapa bentuk yang berbeda seperti fruktosa dan galaktosa, yang merupakan monosakarida dan isobat gula. Selain mendapatkan gula dari makanan, hati dan ginjal, manusia mampu menghasilkan gula melalui proses yang disebut glukoneogenesis, dan terutama, hati dan otot kita dapat membebaskan gula dari toko glikogen melalui glikogenesis. Ketika gula ada di dalam tubuh, ia melakukan perjalanan melalui darah dan ke jaringan yang membutuhkan energi, sehingga disebut gula darah. Gula darah adalah substrat kunci untuk produksi energi selama periode perinatal, neonatal dan postnatal (Mitrakou, 2011 ; Hantzidiamantis *et al.*, 2020).

2.1.1 Fisiologi Gula Darah dalam Tubuh

Cadangan gula disimpan sebagai glikogen polimer pada manusia. Glikogen hadir dalam konsentrasi tertinggi di hati dan jaringan otot. Homeostasis gula dalam darah bergantung pada keseimbangan hormon glukagon dan insulin. Kedua hormon ini diproduksi di sel Langerhans, glukagon dari sel alfa, dan insulin dari sel beta. Keseimbangan antara kedua hormon ini tergantung pada keadaan metabolisme tubuh (puasa atau kaya energi), dengan insulin dalam konsentrasi yang lebih tinggi selama keadaan kaya energi dan glukagon selama puasa. Melalui proses sinyal kaskade yang diatur oleh hormon-hormon ini, glikogen adalah gula pembebasan katabolik (dipromosikan oleh glukagon pada saat puasa) atau akan disintesis lebih lanjut ketika seseorang mengonsumsi gula berlebih (difasilitasi

oleh insulin). Insulin dan glucagon juga mengontrol pengangkutan gula masuk dan keluar dari sel dengan mengubah ekspresi satu jenis transporter gula, GLUT4. Menanggapi kadar gula yang tinggi, insulin mempromosikan penyerapan gula ke dalam sel-sel yang memiliki transporter gula tipe 4 (GLUT4), ditemukan dalam jaringan adiposa dan otot rangka dan jantung. Insulin memberikan efeknya melalui pengikatan terhadap reseptor insulin, yang memiliki aktivitas kinase selosin dan dengan aktivasi serangkaian peristiwa yang dimulai dengan substrat reseptor insulin-1 (IRS-1) memuncak pada peningkatan ekspresi GLUT4. Selain itu, insulin dapat mengatur reseptornya sendiri, yang dapat berkontribusi pada patofisiologi resistensi insulin dalam disregulasi metabolisme obesitas dan diabetes. Tindakan lain dari insulin untuk memodulasi konsentrasi gula darah termasuk merangsang glikogenesis pada jaringan hati dan otot dan pengendapan lemak dan menghambat glikogenesis dan glukoneogenesis. Glukagon mempromosikan pelepasan gula ke dalam darah melalui glukoneogenesis, yang utamanya terjadi di hati, dan glikogenesis, yang terjadi di hati dan otot. Ini juga meningkatkan asam lemak dan konsentrasi ketoacid dalam darah (Gurung *et al.*, 2020 ; Hantzidiamantis *et al.*, 2020).

Kadar gula plasma mengalami regulasi melalui beberapa jalur utama: glikolisis, glukoneogenesis dan glikogenesis. Insulin dapat mempengaruhi glikolisis dan glukoneogenesis melalui defosforilasi enzim fosfokintokinase-2 (PFK-2), yang meningkatkan kadar fruktosa 2,6-bisphosphate (F-2,6-BP). Molekul ini secara langsung meningkatkan aktivitas enzim PFK-1, yang mengubah fruktosa-6-fosfat menjadi fruktosa 1, 6-bisfosfat dan bersama gula ke jalur glikolisis dan mengarahkannya menjauh dari glukoneogenesis. Sebaliknya, glucagon juga mempengaruhi glikolisis dan glukoneogenesis melalui fosforilasi

fruktosa 2,6-bisphosphat, yang mengurangi kadar F-2,6-BP dan selanjutnya, aktivitas PFK-1. Kegiatan ini menghindari gula jauh dari glikolisis dan menuju glukoneogenesis dan glikogenolisis (Gurung *et al.*, 2020).

Hormon lain yang mempengaruhi homeostasis gula termasuk inkretin seperti glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dan glucose-dependent insulintropic peptide (GIP). Inkretins mampu melepas insulin sebagai respons terhadap gula oral. Hormon lain yang juga dapat mempengaruhi metabolisme gula diantaranya amlin pankreas, glukocorticoids (meningkatkan resistensi insulin dan glukoneogenesis), hormon tiroid (mempromosikan penyerapan gula, glikogenolisis, glukoneogenesis), hormon pertumbuhan (menghambat penyerapan gula ke dalam sel) dan epinefrin (Gurung *et al.*, 2020).

2.1.2 Klasifikasi Kadar Gula darah

Pemeriksaan kadar gula dilakukan untuk menegakkan diagnosis serta mendukung manajemen klinis seseorang terhadap gangguan metabolisme gula (Mathew *et al.*, 2020). Menurut PERKENI (20121) dan WHO (2021), hasil pemeriksaan kadar gula darah dapat diklasifikasikan menjadi seperti tabel di bawah ini.

Tabel 2.1 Tes Laboratorium Darah (PERKENI, 2021 ; WHO, 2021)

	Gula Darah Puasa (mg/dL)	Gula plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Hipoglikemi	< 70	< 70
Normal	70 – 99	70 – 139
Pre-Diabetes	100 – 125	140 – 199
Diabetes	≥ 126	≥ 200

Berdasarkan tabel klasifikasi di atas, hasil pemeriksaan gula darah terbagi menjadi 4 golongan, yaitu hipoglikemi dengan kadar gula darah sewaktu kurang dari 70 mg/dL, normal dengan kadar gula darah sewaktu antara 70 – 139 mg/dL,

dan tergolong diabetes apabila kadar gula darah sewaktu lebih dari 200mg/dL (PERKENI, 2021 ; WHO, 2021).

Pemeriksaan kadar gula darah pada pasien yang diambil saat pertama masuk rumah sakit dapat dikategorikan menjadi tiga kelompok sesuai dengan target glikemik standar pada pasien yang dirawat di rumah sakit, yaitu <140 mg/dL, 140 – 180 mg/dL dan >180 mg/dL. Selain itu, hipoglikemia didefinisikan sebagai tingkatan kadar gula darah awal di bawah 70 mg/dL (Carrasco-Sánchez *et al.*, 2020).

2.1.3 Kadar Gula Darah Awal dan Faktor yang Mempengaruhi Homeostasis Gula dalam darah

Pemeriksaan kadar gula darah awal merupakan pemeriksaan kadar gula darah pasien yang akan menjalani perawatan inap di rumah sakit. Pemeriksaan kadar gula darah awal perlu dilakukan, terutama di masa pandemi COVID-19 seperti ini karena kadar gula darah awal yang tinggi mampu memberikan luaran dari COVID-19 yang buruk meskipun belum ada penelitian yang membuktikan di tingkat mana kadar gula darah awal memberikan luaran buruk pada pasien COVID-19. Beberapa penelitian berpendapat bahwa prognosis buruk COVID-19 terkait kadar gula darah awal utamanya didorong oleh diabetes, sementara beberapa yang lain menyatakan bahwa efeknya mungkin independen dari riwayat diabetes itu sendiri (Norris *et at.*, 2022).

Homeostasis gula dalam darah dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, begitu juga kadar gula darah pasien pada saat awal menjalani rawat inap. Faktor yang pertama adalah pola makan. Asupan makanan berenergi tinggi atau kaya karbohidrat dan serat yang rendah dapat mengganggu stimulasi sel-sel beta pankreas dalam memproduksi insulin. Asupan lemak di dalam tubuh juga perlu

diperhatikan karena sangat berpengaruh terhadap kepekaan insulin. Sehingga makanan-makanan seperti karbohidrat/gula, protein, lemak, dan energi yang berlebihan dapat menjadi faktor resiko meningkatnya kadar gula darah dan berisiko lebih lanjut mengalami diabetes (Susanti *et al.*, 2018). Selanjutnya, melakukan aktivitas olahraga sangat dianjurkan terutama pada seseorang yang menderita diabetes. Aktivitas fisik seperti berolahraga akan membantu meningkatkan metabolisme dan menurunkan kadar gula darah dalam tubuh, namun tetap perlu diperhatikan pembatasan aktivitas olahraga pada pasien diabetes yang mengonsumsi obat. Kemudian selanjutnya adalah konsumsi alkohol. Dengan mengonsumsi alkohol, seseorang dapat mengalami peningkatan kadar gula darah karena alkohol mengandung karbohidrat. Namun alkohol dapat berpengaruh langsung ke hepar dalam mencegah pelepasan glukosa apabila jumlahnya berkurang dalam tubuh. Hal ini dapat meningkatkan risiko seseorang mengalami hipoglikemi. Selain itu, meningkatnya stres akibat faktor emosi, serta seseorang yang sedang merasa berada di bawah tekanan dapat merangsang hormon adrenalin dan hormon lainnya yang bekerja antagonis terhadap insulin. Pengaruh konsumsi obat seperti steroid dan oral anti diabetes misal sulphonylurea, penambahan berat badan dan usia juga merupakan beberapa faktor yang dapat memengaruhi kadar gula darah (Fox & Kilvert., 2010).

Tingginya kadar gula darah awal juga dapat terjadi pada kondisi stres hiperglikemi. Stres hiperglikemi merupakan kejadian yang umum pada pasien dengan kondisi kritis, begitu pula pada pasien yang dirawat dengan COVID-19. Stres hiperglikemi dapat dijadikan sebagai acuan tingkat keparahan kondisi atau penyakit seseorang. Efek metabolisme kortisol dapat menyebabkan peningkatan kadar gula darah melalui aktivasi enzim yang terlibat dalam glukoneogenesis hati

serta dapat terjadi penghambatan penyerapan glukosa dalam jaringan perifer seperti otot rangka. Stres hiperglikemi juga umum terjadi pada seseorang yang belum pernah memiliki riwayat hiperglikemi sebelumnya (Marik *et al.*, 2013 ; Sardu *et al.*, 2020).

2.2 Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolisme, yang melibatkan kadar gula darah yang tidak tepat. Penyakit ini merupakan penyakit kronis serius yang terjadi baik ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur gula darah), atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya (WHO, 2016). Diabetes melitus diambil dari kata Yunani *Diabetes*, yang berarti siphon - untuk melewati dan kata Latin *melitus* yang berarti manis. Tinjauan sejarah menunjukkan bahwa istilah "diabetes" pertama kali digunakan oleh Apollonius dari Memphis sekitar 250 hingga 300 SM. Peradaban Yunani Kuno, India, Mesir menemukan sifat manis urin dalam kondisi ini, dan karenanya perambatan kata Diabetes Melitus menjadi. Mering dan Minkowski, pada tahun 1889, menemukan peran pankreas dalam patogenesis DM. Pada tahun 1922 Banting, Best, dan Collip memurnikan insulin hormon dari pankreas sapi di University of Toronto, yang mengarah pada ketersediaan pengobatan yang efektif untuk DM pada tahun 1922. Selama bertahun-tahun, pekerjaan luar biasa telah terjadi, dan beberapa penemuan, serta strategi manajemen, telah dibuat untuk mengatasi masalah yang berkembang ini. Sayangnya, bahkan saat ini, DM adalah salah satu penyakit kronis yang menyebabkan mortalitas di negara ini dan di seluruh dunia (Sapra *et al.*, 2021).

Menurut WHO (2021), jumlah penderita DM naik dari 108 juta pada tahun 1980 menjadi 422 juta pada tahun 2014. Prevalensi telah meningkat lebih pesat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah daripada di negara-negara berpenghasilan tinggi. Pada tahun 2019, diperkirakan 1,5 juta kematian terjadi secara langsung disebabkan oleh DM. 2,2 juta kematian lainnya disebabkan oleh gula darah tinggi pada tahun 2012 (WHO, 2021). Organisasi *International Diabetes Federation* atau IDF memperkirakan bahwa terdapat sedikitnya 463 juta orang di dunia yang berusia 20-79 tahun menderita DM pada tahun 2019. Di Indonesia, terdapat 10,7 juta orang penderita DM. Jumlah tersebut menjadikan negara Indonesia menempati peringkat ke-7 dari 10 negara dengan jumlah penderita DM tertinggi di tahun 2019 (IDF, 2019).

2.2.1 Etiologi Diabetes Melitus

Di pankreas, tepatnya pada pulau Langerhans, ada dua subkelas utama sel endokrin: sel beta penghasil insulin dan sel alfa penghasil glukagon. Sel beta dan alpha terus mengubah kadar sekresi hormon mereka berdasarkan lingkungan glukosa. Tanpa keseimbangan antara insulin dan glukagon, kadar glukosa menjadi miring secara tidak tepat. Dalam kasus DM, insulin tidak ada dan / atau memiliki gangguan tindakan (resistensi insulin), dan dengan demikian menyebabkan hiperglikemia (Sapra *et al.*, 2021).

Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) ditandai dengan penghancuran sel beta di pankreas, biasanya dilanjutkan untuk penghancuran autoimun sel beta. Hasilnya adalah penghancuran absolut sel beta, dan akibatnya, kadar insulin tidak ada atau sangat rendah. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) melibatkan onset yang lebih berbahaya di mana ketidakseimbangan antara kadar insulin dan sensitivitas insulin

menyebabkan defisit fungsional insulin. Resistensi insulin terjadi akibat banyak faktor, tetapi umumnya berkembang dari obesitas dan penuaan (Sapra *et al.*, 2021).

Latar belakang genetik untuk kedua tipe diabetes melitus ini sangat penting sebagai faktor risiko. Ketika genom manusia semakin dieksplorasi, ada berbagai lokus menemukan bahwa risiko konferensi untuk DM. Polimorfisme telah dikenal untuk mempengaruhi risiko untuk DMT1, termasuk *major histocompatibility complex* (MHC) dan *human leukocyte antigen* (HLA) (Rajaei *et al.*, 2019).

DMT2 memberikan keterkaitan pengaruh yang lebih kompleks pada genetik dan gaya hidup. Ada bukti nyata yang menunjukkan bahwa DMT2 memiliki profil keturunan yang lebih kuat dibandingkan dengan DMT1. Mayoritas pasien dengan penyakit ini memiliki setidaknya satu orang tua dengan DMT2 (Klein *et al.*, 1996).

Kembar monozigotik dengan satu kembar yang terkena memiliki kemungkinan 90% dari kembar lain yang mengembangkan DMT2 dalam hidupnya. Sekitar 50 polimorfisme hingga saat ini telah digambarkan berkontribusi pada risiko atau perlindungan untuk DMT2. Gen-gen ini menyandikan protein yang terlibat dalam berbagai jalur yang mengarah ke DM, termasuk perkembangan pankreas, sintesis insulin, sekresi, dan perkembangan, pengendapan amiloid dalam sel beta, resistensi insulin, dan gangguan regulasi glukoneogenesis (Sapra *et al.*, 2021). Sebuah studi asosiasi genom-wide (GWAS) menemukan lokus genetik untuk faktor transkripsi 7-seperti 2 gen (TCF7L2), yang meningkatkan risiko untuk T2DM. Lokus lain yang memiliki implikasi dalam pengembangan T2DM termasuk NOTCH2, JAZF1, KCNQ1, dan WFS1 (Sladek *et al.*, 2007 ; Yasuda *et al.*, 2008).

Beberapa endokrinopati, termasuk acromegaly, *cushing syndrome*, glucagonoma, hipertiroidisme, hiperaldosteronisme, dan somatostatinoma, telah

dikaitkan dengan intoleransi glukosa dan DM, karena tindakan glukogenik yang melekat dari hormon endogen yang secara berlebihan disekresikan dalam kondisi ini. Kondisi seperti hemochromatosis idiopatik dikaitkan dengan DM karena pengendapan zat besi yang berlebihan di pankreas dan penghancuran sel beta (Sapra *et al.*, 2021).

2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) memiliki banyak subklasifikasi, diantaranya adalah DM tipe 1, DM tipe 2, maturity-onset diabetes of the young (MODY), gestational diabetes, neonatal diabetes, dan Glucocorticoid-induced diabetes (Sapra *et al.*, 2021).

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) adalah penyakit autoimun yang mengarah pada penghancuran sel beta pankreas penghasil insulin. Insulin adalah hormon anabolik penting yang memberikan beberapa efek pada glukosa, lipid, protein, dan metabolisme mineral, serta pertumbuhan. Insulin memungkinkan glukosa untuk memasuki sel otot dan adiposa, merangsang hati untuk menyimpan glukosa sebagai glikogen dan mensintesis asam lemak, merangsang penyerapan asam amino, menghambat pemecahan lemak dalam jaringan adiposa, dan merangsang penyerapan kalium ke dalam sel. Individu dengan DMT1 membutuhkan terapi penggantian insulin seumur hidup. Tanpa insulin, ketoacidosis diabetes (DKA) berkembang dan mengancam nyawa. Kegiatan ini meninjau evaluasi dan pengelolaan DMT1 hingga menyoroti peran anggota tim interprofesional dalam berkolaborasi memberikan perawatan yang terkoordinasi dengan baik dan meningkatkan hasil untuk pasien yang terdampak (Lucier *et al.*, 2020).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

DMT2, dikenal sebagai "*noninsulin-dependent diabetes*" menyumbang 90- 95% dari semua diabetes. Jenis ini mencakup individu yang memiliki kekurangan insulin relatif (daripada absolut) dan memiliki resistensi insulin perifer. orang-orang ini mungkin tidak perlu pengobatan insulin untuk bertahan hidup di awal mereka mengalami DMT2 (ADA, 2020).

Ada berbagai penyebab DMT2. Meskipun etiologi spesifik tidak diketahui, penghancuran autoimun sel beta tidak terjadi dan pasien tidak memiliki penyebab diabetes lainnya yang diketahui. Sebagian besar tetapi tidak semua pasien dengan DMT2 memiliki kelebihan berat badan atau obesitas. Kelebihan berat badan itu sendiri menyebabkan beberapa tingkat resistensi insulin. Pasien yang tidak memiliki obesitas atau kelebihan berat badan mungkin memiliki persentase peningkatan lemak tubuh yang utamanya didistribusikan di daerah perut (ADA, 2020).

Eratnya kaitan antara HbA1c dengan diabetes, serta diabetes yang berpotensi memengaruhi keparahan penyakit yang sedang diderita seseorang salah satunya COVID-19, membuat tenaga medis perlu melakukan pengecekan kadar HbA1c pada pasien COVID-19. Penatalaksanaan pasien COVID-19 tanpa pengecekan kadar HbA1c serta kadar gula darah berpotensi menyebabkan terjadinya kekeliruan tatalaksana dan pasien dapat mengalami keadaan yang lebih buruk (Yoroidaka *et al.*, 2022).

c. MODY

maturity-onset diabetes of the young (MODY) sering ditandai dengan timbulnya hiperglikemia pada usia dini (secara klasik sebelum usia 25 tahun,

meskipun diagnosis dapat terjadi pada usia yang lebih tua). MODY ditandai dengan gangguan sekresi sulin dengan minimal atau tidak ada cacat dalam tindakan insulin (dengan tidak adanya obesitas). MODY diwariskan dalam pola dominan autosomal dengan kelainan pada setidaknya 13 gen pada kromosom yang berbeda yang diidentifikasi hingga saat ini. Formasi yang paling sering dilaporkan adalah GCK-MODY (MODY2), HNF1A-MODY (MODY3), dan HNF4A-MODY (MODY1) (ADA, 2020). Genetika penyakit ini masih belum jelas karena beberapa pasien mengalami mutasi tetapi tidak pernah mengalami perkembangan penyakit (Sapra *et al.*, 2021).

d. Diabetes Gestasional

Hiperglikemia yang pertama kali terdeteksi pada masa kehamilan, diklasifikasikan sebagai diabetes melitus kehamilan (GDM), juga dikenal sebagai hiperglikemia pada kehamilan. Meskipun dapat terjadi kapan saja selama kehamilan, GDM umumnya mempengaruhi wanita hamil selama trimester kedua dan ketiga. Menurut American Diabetes Association (ADA), GDM mempersulit 7% dari semua kehamilan. Wanita dengan GDM dan keturunannya memiliki peningkatan risiko terkena diabetes melitus tipe 2 di masa depan (Goyal *et al.*, 2020). Masih belum diketahui mengapa GDM berkembang, namun dipercaya bahwa konsentrasi hormon yang tinggi seperti progesteron, kortisol, prolaktin, laktogen plasental manusia, dan estrogen dapat mempengaruhi fungsi sel beta dan sensitivitas insulin perifer (Sapra *et al.*, 2021).

e. Diabetes Neonatal

Diabetes yang terjadi di bawah usia 6 bulan disebut diabetes "neonatal" atau "congenital", dan sekitar 80-85% kasus dapat ditemukan

memiliki penyebab monogenik yang mendasarinya. Diabetes neonatal terjadi jauh lebih jarang setelah usia 6 bulan, sedangkan diabetes tipe 1 jarang terjadi sebelum usia 6 bulan. Diabetes neonatal dapat bersifat sementara atau permanen (ADA, 2020).

f. Glucocorticoid-Induced Diabetes

Glucocorticoid-Induced Diabetes (GIDM) didefinisikan sebagai peningkatan abnormal gula darah yang terkait dengan penggunaan glukokortikoid pada pasien dengan atau tanpa riwayat diabetes melitus sebelumnya. Diagnosis GIDM sama seperti diagnosis pada subklasifikasi diabetes melitus yang lain (Suh *et al.*, 2017). Kriteria saat ini untuk mendiagnosis diabetes adalah kadar gula darah puasa 8 jam $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL), tes toleransi glukosa oral 2 jam pasca-75 g (OGTT) $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL), persentase hemoglobin A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$, atau pada pasien dengan gejala hiperglikemia, serta pembacaan glukosa plasma acak $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) (WHO, 2021) .

Secara umum, diperkirakan bahwa utamanya glukocorticoids menghasilkan peningkatan kadar gula darah pascaprandial. Penggunaan monitor gula darah terus menerus pada penyakit paru obstruktif kronis pasien yang diobati dengan prednisolon menunjukkan bahwa hiperglikemia sebagian besar terjadi pada sore dan malam hari. Rentang waktu ini dapat ditentukan sebagai waktu yang paling tepat untuk dilakukan skrining GIDM serta penerapan perawatan tertentu (Suh *et al.*, 2017).

2.2.3 Patofisiologi Diabetes Melitus

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Patogenesis DMT1 belum bisa dipahami dengan sempurna, tetapi skenario yang paling mungkin adalah bahwa faktor lingkungan memicu terjadinya penghancuran autoimun selektif dari sel- β dalam pankreas seseorang yang memiliki potensi secara genetik (Holt et al., 2012).

Proses autoimun berkembang sebagai akibat dari hilangnya toleransi imun dan melibatkan kekebalan sel serta *immune humoral pathways* seseorang. Pemeriksaan histologis pankreas dari individu dengan DMT1 menunjukkan terjadinya inflamasi kronis pada infiltrasi sel mononuklear oleh CD4⁺ dan limfosit CD8⁺ T dan makrofag pada *islets* (insulitis). Limfosit CD8⁺ T dianggap bertanggung jawab atas penghancuran selektif dan spesifik dari sel- β (Holt et al., 2012).

Tabel 2.2 Autoantibodi sel islet yang terlibat dalam patogenesis DMT1 (Holt et al., 2012)

Antigen	Antibody abbreviation	Function	Proportion with antibody at diagnosis (%)	Age	Gender
Glutamic acid decarboxylase	GAD65Ab	GABA production	70–80	Frequency increases with increasing age	Female preponderance if onset is <10 years
Islet antigen-2	IA-2Ab	Unknown	60–70	Frequency decreases with increasing age	Male preponderance
Insulin	IAA	Regulates glucose	50	Better predictive value in children	No difference
ZnT8 transporter	ZnT8Ab	Zinc transport and accumulation in β -cells	60–80	Better predictive value with age	No difference

Beredarnya autoantibodi untuk *islet* pada periode sebelum timbul gejala klinis diabetes pada seseorang dapat menambahkan bukti lebih lanjut untuk proses autoimun (Tabel 2.2). Antibodi ini mungkin akan bertahan selama beberapa bulan sebelum timbul gejala DM dan telah digunakan untuk memprediksi perkembangan diabetes pada seseorang dengan akurasi yang

cukup tinggi (hingga 98%). Sebelum autoantibodi pada *islet* digunakan sebagai prediktor, diperkirakan bahwa perkembangan diabetes tipe 1 dapat terjadi dengan cepat hanya dalam beberapa minggu. Namun setelah dilakukan pemantauan antibody *islet* pada seseorang, dapat diketahui bahwa proses menurunnya jumlah sel β dapat terjadi lebih lambat dan pada beberapa individu tidak terjadi perkembangan hingga menjadi DM sampai beberapa waktu setelah timbulnya antibody. Selain itu, tidak semua individu dengan autoantibodi yang berkembang menjadi DM menunjukkan bahwa autoimunitas terhadap sel islet tidak selalu mengalami defisiensi sel- β yang menjadi penyebab DM (Holt et al., 2012).

Autoimun dasar dari DMT1 juga dibentuk oleh keterkaitannya dengan sejumlah penyakit autoimun khusus pada organ lainnya, seperti penyakit autoimun tiroid, pcoeliac, anemia, dan penyakit Addison (Holt et al., 2012).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Dalam kondisi fisiologis normal, konsentrasi kadar gula darah dipertahankan dalam interval yang sempit. Meskipun permintaan dan suplai glukosa berada dalam jumlah yang besar, kadar gula darah tetap dipertahankan melalui interaksi yang diatur dengan ketat dan dinamis oleh sensitivitas jaringan terhadap insulin (terutama di hati) dan sekresi insulin. Pada DMT2, mekanisme sekresi insulin melalui pankreas sel- β dan kerja insulin melalui resistensi insulin akan terganggu (Holt et al., 2012).

1. Resistensi Insulin

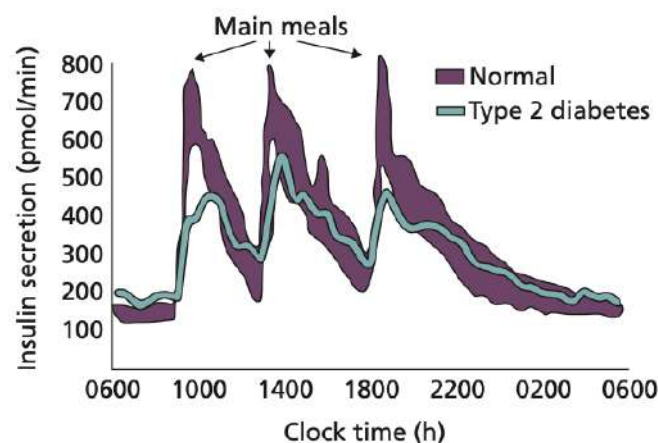
Resistensi insulin didefinisikan sebagai ketidakmampuan insulin untuk menghasilkan efek biologis yang biasa pada konsentrasi fisiologis.

Resistensi insulin ditandai dengan adanya gangguan kemampuan insulin untuk menghambat output glukosa pada hepar dan untuk merangsang penyerapan glukosa pada otot rangka. Pada kondisi ini, insulin juga gagal menahan liposis pada jaringan adiposa, mengakibatkan peningkatan *non-esterified fatty acids* (NEFAs) plasma (Holt et al., 2012).

Mekanisme yang mengarah pada perkembangan resistensi insulin dapat terjadi pada banyak tingkatan dari insulin *signaling*. Tampaknya pada DMT2, sebagian besar resistensi insulin disebabkan oleh kecacatan pada sinyal *post-receptor* (Holt et al., 2012).

2. Disfungsi sel- β

Kelainan pada β -sel ditemukan di awal sejarah DMT2 dan pada keluarga (ayah, ibu, kakak, adik) penderita DMT2, menunjukkan bahwa disfungsi sel- β adalah komponen integral dari patogenesis diabetes melitus tipe 2 (Holt et al., 2012).



Gambar 2.1 Sekresi insulin endogen pada diabetes tipe 2 (Holt et al., 2012)

Sekresi insulin normalnya terjadi secara bifasik dalam merespon stimulasi glukosa. Fase akut pertama berlangsung beberapa menit, diikuti oleh fase kedua yang berkelanjutan. Kelainan utama sel- β pada DMT2 adalah

terjadinya reduksi secara jelas dalam sekresi insulin fase pertama, serta pada seseorang yang terdiagnosis diabetes, sekresi insulinnya pada fase kedua akan melemah (Gambar 2.1) (Holt et al., 2012).

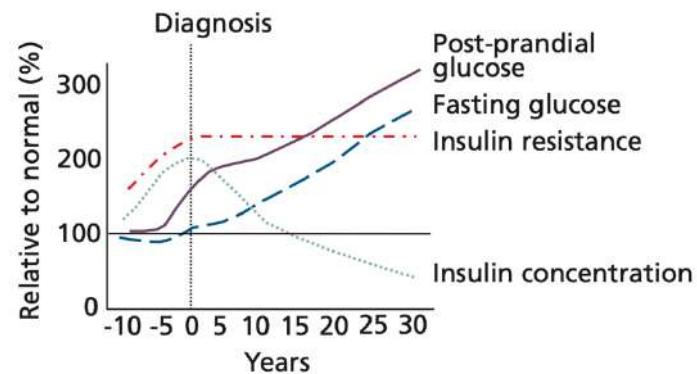
Pada saat terdiagnosis, rata-rata fungsi sel- β sudah $< 50\%$, dan semakin memburuk ($\sim 4\%$ / tahun) setelah diagnosis. Ekstrapolasi dari data ini menunjukkan bahwa berkurangnya fungsi sel- β mulai terjadi setidaknya satu dekade sebelum diagnosis. Penurunan secara progresif juga menjelaskan mengapa penderita diabetes merasa semakin sulit untuk mengontrol hiperglikaemia mereka seiring berjalannya waktu. Selain itu mereka juga membutuhkan peningkatan jumlah dan dosis oral antidiabetes, hingga akhirnya mereka menjadi resisten terhadap pengobatan oral dan membutuhkan injeksi insulin (Holt et al., 2012).

Tabel 2.3 Mekanisme penurunan fungsi sel- β (Holt *et al.*, 2012)

Innate	Acquired
Genetics	Glucose toxicity
<i>In utero</i> malnutrition	Lipotoxicity
	Obesity
	Hormonal:
	• Inadequate incretin* stimulation
	• Increased glucagon secretion
*Incretins are hormones released by the gut in response to food ingestion. They augment insulin release and include glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) (see Chapter 10). Drugs that mimic or augment the action of these hormones are used for the treatment of type 2 diabetes.	

Banyak faktor bermunculan terkait mekanisme yang mendasari sel- β (Tabel 2.3) seperti genetik, sejumlah faktor lingkungan, termasuk obesitas, dan hiperglikaemia dan hiperlipidaemia, semuanya dapat mempercepat penurunan fungsi sel- β . Malnutrisi dini juga memungkinkan untuk

memengaruhi penurunan jumlah sel- β . Hal ini dapat terjadi akibat mekanisme potensial melalui kadar glukocorticoid intrauterine yang berlebihan (Holt et al., 2012).



Gambar 2.2 Awal mula terjadinya resistensi insulin dan sekresi insulin pada diabetes tipe 2 (Holt *et al.*, 2012)

Ada banyak diskusi tentang peran relatif resistensi insulin dan hilangnya fungsi sel- β dalam mekanisme awal terjadinya DMT2, karena kedua komponen tersebut terjadi di awal proses penyakit. Salah satu model untuk perkembangan diabetes adalah sebagai berikut (Gambar 2.2). Ketika sensitivitas insulin turun, sekresi sel- β insulin meningkat untuk mengkompensasi dan mempertahankan konsentrasi glukosa dalam kisaran normal. Hingga kapasitas sekresi insulin maksimal akhirnya tercapai dan Ketika kapasitasnya melebihi maksimal, sekresi insulin menurun. Ketika sekresi insulin mulai turun, konsentrasi glukosa plasma naik pada periode *post-prandial* bersamaan dengan memburuknya gangguan toleransi glukosa sebelum terjadi diabetes (Holt et al., 2012).

2.2.4 Komplikasi Diabetes Melitus

Terlepas dari jenis diabetes tertentu, komplikasi melibatkan masalah mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropati. Komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular bervariasi sesuai dengan tingkat dan durasi diabetes yang tidak

dapat dikendalikan dengan baik dan termasuk nefropati, retinopati, neuropati, dan peristiwa *atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD), terutama jika dikaitkan dengan komorbiditas lain seperti dislipidemia dan hipertensi (Yamazaki *et al.*, 2018). Salah satu konsekuensi paling buruk dari DM adalah efeknya pada ASCVD. Sekitar dua pertiga dari mereka yang menderita DM akan mati karena infark miokard atau stroke (Wannamethee *et al.*, 2011). Dalam DMT2, kadar glukosa puasa lebih dari 100 mg/dL secara signifikan berkontribusi pada risiko ASCVD, dan risiko kardiovaskular dapat berkembang sebelum tepat terdiagnosis hiperglikemia (Sapra *et al.*, 2021).

DM juga merupakan penyebab umum kebutaan pada orang dewasa berusia 20 hingga 74 tahun di Amerika Serikat. Retinopati diabetes berkontribusi pada 12.000 hingga 24.000 kasus baru kebutaan setiap tahun, dan perawatan umumnya terdiri dari operasi laser dan kontrol gula (Forbes *et al.*, 2013).

Penyakit ginjal adalah penyebab lain yang signifikan dari morbiditas dan kematian pada pasien DM. Penyakit ini merupakan kontributor utama untuk penyakit ginjal tahap akhir atau *end-stage renal disease* (ESRD) di Amerika Serikat, dan banyak pasien dengan ESRD membutuhkan dialisis atau melakukan transplantasi ginjal (Forbes *et al.*, 2013). Jika albuminuria bertahan pada kisaran 30 hingga 300 mg/hari (microalbuminuria), tampaknya menjadi penanda paling awal yang dapat diprediksi untuk timbulnya diabetes neuropati. Jika makroalbuminuria (lebih besar dari 300 mg/24 jam) terjadi, waktu untuk berproses menjadi ESRD akan menjadi lebih cepat. Spesimen urin acak untuk pengukuran rasio albumin-kreatinin tampaknya menjadi metode yang cepat, mudah, dapat diprediksi, dan disukai. Pengukuran ini adalah metode yang paling banyak digunakan dan disukai untuk mendeteksi mikroalbuminuria. Dua dari tiga tes, yang

dilakukan selama enam bulan menunjukkan tingkat persisten lebih besar dari 30 kreatinin mcg/mg, terkonfirmasi diagnosis mikroalbuminuria (Sapra *et al.*, 2021).

DM juga merupakan penyebab utama kejadian amputasi anggota badan di Amerika Serikat; ini terutama disebabkan oleh vaskulopati dan neuropati yang terkait dengan DM. Banyak pasien yang mengembangkan neuropati perlu melakukan pemeriksaan kaki secara teratur untuk mencegah infeksi dari luka yang diabaikan (Sapra *et al.*, 2021).

Lama waktu menderita diabetes merupakan faktor risiko paling penting untuk pengembangan Retinopati Diabetes. Pada penderita DMT1 biasanya terjadi dalam waktu sekitar 5 tahun setelah timbulnya penyakit. Oleh karena itu dianjurkan untuk memulai pemeriksaan retina setiap tahun pada pasien ini sekitar lima tahun terdiagnosis. Di antara pasien dengan DMT2, banyak pasien mungkin sudah mengalami perubahan retina pada saat terdiagnosis. Sekitar 10% pada sepuluh tahun, 40% pada 15 tahun, dan 60% pada 20 tahun akan memiliki penyakit retina nonproliferasif. Pada pasien ini, disarankan untuk memulai skrining retina tahunan pada saat terdiagnosis. Tekanan darah yang tidak terkontrol adalah faktor risiko tambahan terjadinya makula edema. Menurunkan tekanan darah pada pasien diabetes juga mempengaruhi risiko perkembangan dari retinopati. Injeksi antibodi dari agen faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah (anti-VEGF) umumnya digunakan sebagai terapi awal dalam kasus makula edema. Kehilangan penglihatan yang tiba-tiba dapat terjadi karena beberapa alasan pada pasien dengan diabetes melitus, yang paling umum adalah terjadi perdarahan pada vitreous. Penyebab yang kurang umum namun patut dipertimbangkan antara lain oklusi vaskular (vena retina pusat atau oklusi vena cabang yang melibatkan makula), detasemen retina, glaukoma tahap akhir, dan neuropati optik iskemik (Sapra *et al.*, 2021).

Selain itu, bukti menunjukkan bahwa DMT2 juga dapat berkontribusi pada perkembangan kanker, khususnya kanker kandung kemih, pada mereka yang menggunakan pioglitazone. Pasien yang menggunakan metformin telah meningkatkan kelangsungan hidup khusus kanker pada mereka yang menderita kanker prostat, pankreas, payudara, dan kolorektal. Namun, tidak jelas bagaimana metformin berperan dalam memodulasi kanker pada pasien diabetes (Sapra *et al.*, 2021).

Mereka yang menderita diabetes gestasional berisiko lebih tinggi untuk menjalani caesar dan mengalami hipertensi kronis. Pasien hamil dengan DMT2 umumnya memiliki prognosis yang lebih baik dalam hal komplikasi neonatal dan kehamilan dibandingkan dengan mereka yang menderita DMT2. Umumnya, neonatal dari ibu dengan DM akan mengalami hipoglikemia dan makrosomia (Murphy *et al.*, 2011).

Komplikasi DM yang paling akut adalah DKA, yang biasanya hadir dalam DMT1. Kondisi ini biasanya disebabkan oleh dosis yang tidak memadai, dosis yang terlewat, atau infeksi yang sedang berlangsung (Martinez *et al.*, 2018). Dalam kondisi ini, kurangnya insulin berarti bahwa jaringan tidak dapat memperoleh glukosa dari aliran darah. Kompensasi untuk ini menyebabkan metabolisme lipid menjadi keton sebagai sumber energi pengganti, yang menyebabkan asidosis sistemik, dan dapat dihitung sebagai asidosis metabolisme anion-gap yang tinggi. Kombinasi hiperglikemia dan ketosis menyebabkan diuresis, asidemia, dan muntah yang menyebabkan dehidrasi dan kelainan elektrolit, yang dapat mengancam jiwa. Dalam DMT1, *hyperosmolar hyperglycemic syndrome* (HHS) menimbulkan kekhawatiran. Namun, tidak seperti DKA, HHS biasanya tidak hadir dengan keton uriner yang berlebihan karena

insulin masih diproduksi oleh sel beta pankreas. Perawatan untuk DKA atau HHS melibatkan pemberian insulin dan hidrasi intravena yang agresif. Manajemen elektrolit yang cermat, terutama kalium, sangat penting dalam pengelolaan kondisi yang muncul ini (Karslioglu *et al.*, 2019).

2.2.5 Faktor Risiko Diabetes Melitus

Sejumlah faktor yang meningkatkan risiko untuk penyakit ini telah diidentifikasi. Faktor risiko DMT1 beberapa diantaranya seperti riwayat keluarga, ras (dengan kulit putih berisiko lebih tinggi daripada kelompok ras atau etnis lainnya), dan infeksi virus tertentu selama masa kanak-kanak. Sedangkan untuk faktor risiko DMT2 lebih beragam; beberapa dapat dimodifikasi, dan yang lain tidak (Deshpande, 2008).

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi untuk DMT2 diantaranya adalah usia, ras atau etnis, riwayat keluarga (kecenderungan genetik), riwayat diabetes kehamilan, dan berat badan lahir rendah. Insiden diabetes dan prevalensi meningkat seiring bertambahnya usia (Deshpande, 2008). Pada tahun 2020, Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit melaporkan bahwa prevalensi diabetes di antara orang-orang berusia 218 tahun atau lebih adalah 34.1 juta (13% dari orang-orang dalam kelompok usia itu), dan prevalensi diabetes meningkat seiring bertambahnya usia (26,8% dari mereka yang berada dalam kelompok usia itu, menderita diabetes) (CDC, 2020).

Orang Afrika Amerika lebih berpotensi mengalami diabetes daripada ras kulit putih. Selain itu, untuk penduduk asli Amerika, tingkat diabetes yang didiagnosis berkisar antara 5% hingga 50% pada suku dan kelompok populasi yang berbeda. Faktor genetik juga memainkan peran, tetapi faktor risiko nongenetik atau

gaya hidup (seperti diet dan aktivitas fisik) tampaknya menjadi penyebab utama (Egede *et al.*, 2005 ; Schulz *et al.*, 2006).

Faktor risiko gaya hidup atau factor yang dapat dimodifikasi diantaranya peningkatan indeks massa tubuh (IMT), kurangnya aktivitas fisik, nutrisi yang buruk, hipertensi, merokok, dan penggunaan alkohol (Egede *et al.*, 2005 ; Zimmet *et al.*, 2001). Peningkatan IMT secara konsisten terbukti menjadi salah satu faktor risiko terkuat untuk perkembangan diabetes. Selain itu, distribusi lemak tubuh, dan khususnya peningkatan rasio pinggang-ke-pinggul, meningkatkan risiko seseorang untuk diabetes (Deshpande, 2008).

Temuan yang konsisten dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa tingkat aktivitas fisik yang lebih rendah meningkatkan risiko seseorang untuk diabetes. Tinjauan terbaru dari 10 studi kohort prospektif yang menyelidiki aktivitas fisik intensitas sedang dan diabetes memberikan bukti bahwa orang yang mencapai tingkat aktivitas yang direkomendasikan bahkan sedang sekitar 30% lebih kecil kemungkinannya untuk mengembangkan diabetes daripada rekan-rekan mereka yang tidak aktif (Jeon *et al.*, 2007). Total asupan kalori, serta komponen diet tertentu seperti karbohidrat olahan dan lemak, telah dikaitkan dengan perkembangan diabetes. Penggunaan alkohol sedang dapat mengurangi risiko terkena diabetes, tetapi merokok telah terbukti menjadi faktor risiko diabetes yang independen (Deshpande, 2008). Faktor psikososial seperti depresi, peningkatan stres, dukungan sosial yang lebih rendah, dan status kesehatan mental yang buruk juga dikaitkan dengan peningkatan risiko untuk perkembangan diabetes (Strodl *et al.*, 2006 ; Arroyo *et al.*, 2004).

2.3 COVID-19

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), yang dilaporkan mewabah pada 2019 di Wuhan, provinsi Hubei, China, disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), munculnya penyakit virus mewakili risiko kesehatan masyarakat yang serius. Jumlah kasus total yang dilaporkan Secara global, insiden COVID-19 sangat tinggi, dengan rata-rata lebih dari 370.000 kasus dilaporkan setiap hari selama seminggu terakhir per 29 Juni 2021. Jumlah kumulatif kasus yang dilaporkan secara global sekarang melebihi sekarang 180 juta dan jumlah kematian global hampir 4 juta. secara global sekarang melebihi 177 juta (WHO, 2021 ; Rauf *et al.*, 2020).

2.3.1 Etiologi COVID-19

Analisis lengkap dari genom virus mengungkapkan bahwa virus ini memiliki kemiripan hingga 88% dengan virus corona lainnya yaitu *severe acute respiratory syndromes* (SARS) yang berasal dari kelelawar, namun lebih berbeda dari *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV). Oleh karena itu, virus ini sementara dinamai 2019-novel coronavirus (SARS-CoV-2). Coronavirus adalah virus berkapsul dengan *single-stranded* RNA yang dinamai korona karena penampilan seperti mahkota (*crown* dalam Bahasa latin) karena duri pada permukaannya yang panjangnya mencapai 9-12 nm. Ada empat protein struktural utama yang dikodekan oleh genom koronaviral pada amplop, salah satunya adalah protein *spike* (S) yang mengikat reseptor enzim konversi angiotensin 2 (ACE2) dan memediasi fusi berikutnya antara amplop dan membran sel inang untuk membantu masuknya virus ke dalam sel inang. Pada 11 Februari 2020, Coronavirus Study Group (CSG) Komite Internasional Taksonomi Virus akhirnya menetapkan sebagai sindrom pernapasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2) berdasarkan

filogenik, taksonomik dan praktik mapan. Segera setelah itu, WHO menamai penyakit yang disebabkan oleh virus corona ini sebagai Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Berdasarkan data saat ini, tampaknya kelelawar awalnya mungkin menjadi penyebab awal munculnya COVID-19, yang mungkin telah ditularkan ke manusia melalui pangolin atau hewan liar lainnya yang dijual di pasar makanan laut Huanan, dengan penyebaran berikutnya melalui penularan dari manusia ke manusia (Rauf *et al.*, 2020).

2.3.2 Patofisiologi COVID-19

Secara struktural dan filogenetik, SARS-CoV-2 mirip dengan SARS-CoV dan MERS-CoV dan terdiri dari empat protein struktural utama: *spike* (S), *envelope* (E) glikoprotein, nukleokapsid (N), protein membran (M), bersama dengan 16 protein nonstruktural, dan 5-8 protein aksesoris. Permukaan *spike* (S) glikoprotein yang bentuknya menyerupai mahkota, terletak di permukaan luar dari virion dan mengalami pembelahan ke dalam subunit amino (N)-terminal S1, yang memfasilitasi penggabungan virus ke dalam sel inang dan subunit carboxyl (C)-terminal S2 yang mengandung fusi peptida, domain transmembran, dan domain sitoplasma bertanggung jawab atas virus-sel membran (Jiang *et al.*, 2020). Subunit S1 selanjutnya dibagi menjadi *receptor-binding domain* (RBD) dan *N-terminal domain* (NTD), yang memfasilitasi proses entri virus ke dalam sel host dan berfungsi sebagai target potensial untuk netralisasi dalam memberikan respon antisera atau vaksin (Song *et al.*, 2018). RBD adalah domain dasar peptida dalam patogenesis infeksi karena mewakili situs yang mengikat untuk reseptor enzim konversi angiotensin manusia 2 (ACE2). Penghambatan sistem renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), seperti yang telah dihipotesiskan sebelumnya, tidak

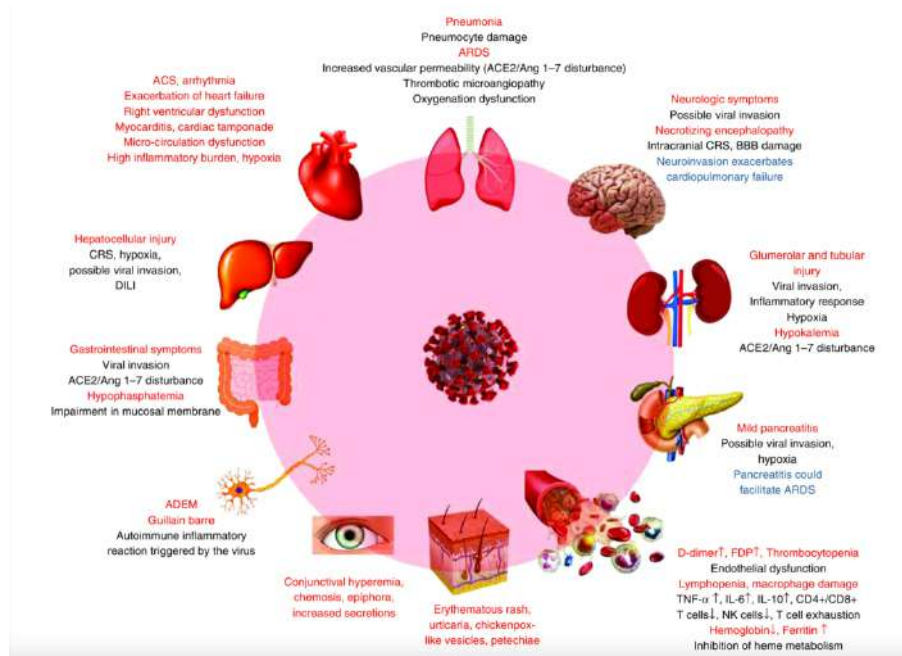
meningkatkan risiko rawat inap untuk COVID-19 dan penyakit kronis lainnya (de Abajo *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel-sel inang dengan mengikat *spike* SARS-CoV-2 atau protein S (S1) ke reseptor ACE2 dalam jumlah yang besar pada epitel pernapasan seperti sel epitel alveolar tipe II. Selain epitel pernapasan, reseptor ACE2 juga diekspresikan oleh organ lain seperti kerongkongan atas, enterosit dari ileum, sel miokard, sel tubular proksimal ginjal, dan sel-sel urotel kandung kemih. Proses lampiran virus diikuti dengan priming subunit S2 protein lonjakan oleh subunit transmembran serine protease 2 (TMPRSS2) yang memfasilitasi entri sel dan endositosis replikasi virus berikutnya dengan perakitan virion (Xu *et al.*, 2020 ; Hoffmann *et al.*, 2020).

Singkatnya, RBD *spike* memungkinkan terjadinya pengikatan ke reseptor ACE2 di paru-paru dan jaringan lainnya. Protein *spike* dari situs asam amino (situs polibasik) memungkinkan pemrosesan fungsional yang sama oleh furin enzim manusia (protease). Proses ini memungkinkan paparan urutan fusi dan, oleh karena itu, perpaduan membran virus dan sel, bagian yang diperlukan bagi virus untuk memasuki sel (Casella *et al.*, 2021).

2.3.3 Komplikasi COVID-19

Komplikasi organ/sistem dengan tanda/gejala terkait COVID-19 dapat terangkum dalam gambar 2.3 di bawah ini.



Gambar 2.3 Komplikasi Klinis COVID-19 (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020)

a. Keterlibatan sistem pernapasan

Manifestasi dominan COVID-19 adalah keterlibatan sistem pernapasan yang disajikan sebagai pneumonia interstisial dan alveolar. computerized tomography (CT) thorax berguna untuk deteksi dini pneumonia COVID-19. CT scan pasien COVID-19 menunjukkan berbagai pola, mulai dari single ground-glass opacity (GGO) hingga konsolidasi heterogen difus bilateral dengan bronkogram udara dan bronkiektasis, 'paru-paru putih'. Seiring perkembangan penyakit, CT scan menunjukkan konsolidasi lobular ganda subsegmental dan bilateral. Efusi pleural, dan limfadenopati dilaporkan dalam pneumonia COVID-19 (Zhou *et al.*, 2020 ; Pan *et al.*, 2020).

Mirip dengan MERS, ikatan positif neutrofilia dan kerusakan paru-paru telah diakui dalam COVID-19. Dalam analisis histopatologis paru-paru pasien COVID-19 yang parah, pola patologi ARDS mirip dengan SARS (kerusakan alveolar difus, desquamation pneumocytes, pengembangan

membran hyalin, edema dan infiltrasi interstisial) telah diamati. Efek sitogenik virus menunjukkan invasi langsung SARS-CoV-2 ke pneumocytes (Xu *et al.*, 2020 ; Wu *et al.*, 2020).

b. Keterlibatan sistem kardiovaskular

Tingkat kematian COVID-19 diperkirakan lebih dari 10% pada pasien dengan cadangan jantung rendah (gagal jantung dan penyakit arteri koroner). Alasan patofologis untuk menjelaskan kematian COVID-19 pada penyakit kardiovaskular baru-baru ini dijelaskan oleh Xiong *et al.*, Cedera myocyte terjadi ketika tuntutan metabolisme yang disebabkan oleh peradangan virus baik invasi virus langsung ke jaringan jantung maupun infiltrasi limfosit yang konsisten dengan miokarditis memperberat kerja jantung yang. Hebatnya, nekrosis myocyte yang diamati dalam analisis otopsi pasien dari New Orleans menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat menyerang perisit dan menyebabkan disfungsi micro-circulation lemah (Xiong *et al.*, 2020 ; Xu *et al.*, 2020).

Kardiomiopati diasumsikan sebagai komplikasi akhir COVID-19 yang parah; sementara itu, dalam beberapa laporan kasus, miokarditis diamati sebagai manifestasi utama. Dalam satu laporan kasus, miokarditis virus yang terkait dengan COVID-19 terjadi tanpa tanda dan gejala pneumonia. Dalam laporan lain, ditemukan *cardiac tamponade* yang terjangkit COVID-19 pada wanita berusia 47 tahun tanpa faktor risiko yang mendasarinya. Invasi virus dalam aliran darah yang dimediasi oleh reseptor ACE 2 didistribusikan di jantung dan sistem endovaskular dan merangsang CRS (*cardio-renal syndrome*). Apoptosis miosit dapat terjadi sebagai konsekuensi dari infiltrasi neutrofil berikutnya, dan respon T *helper* yang

tidak sempurna. Diduga respons yang dimediasi kekebalan tubuh adalah mekanisme patogen utama dalam kardiomiopati terkait COVID-19 (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

Dalam studi Cina di Wuhan, dari 36 pasien yang dipindahkan ke ICU, aritmia diamati pada 16 (44%) individu (Wang *et al.*, 2020). Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik karena miokarditis dan keadaan pro-inflamasi adalah faktor yang berkontribusi pada perkembangan kelainan ritme jantung. Terlepas dari faktor-faktor ini, hipoksia, hipotensi, downregulasi ace 2-reseptor, toksisitas / interaksi obat juga dapat menyebabkan mengembangkan atau memperburuk komplikasi aritmia pada pasien dengan COVID-19 (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

c. Keterlibatan ginjal

Acute kidney injury (AKI) adalah salah satu faktor utama penyumbang kematian terkait COVID-19. Mirip dengan SARS-CoV dan MERS, ginjal adalah target potensial untuk COVID-19. Podosit dan sel epitel tubular proksimal yang sangat diperkaya dengan reseptor ACE2, yang merupakan target khas untuk SARS-CoV-2. Proteinuria, hematuria, peningkatan kadar nitrogen urea darah dan kreatinin serum hadir pada 59, 44, 14 dan 10% pasien, masing-masing. Variabel-variabel ini, bersama dengan analisis urin dan D-dimer, secara signifikan dikaitkan dengan kematian pasien COVID-19. Keberadaan mikroalbumin, α 1-mikroglobulin, imunoglobulin-G dan transferrin dalam analisis urin 12 pasien mengkonfirmasi cedera glomerular dan tubular yang terkait dengan infeksi COVID-19 (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

d. Keterlibatan sistem hematologis

Trombositopenia yang terkait dengan COVID-19 mencerminkan tingkat keparahan penyakit. Coronavirus dapat menyerang sel hematopoietik atau menyebabkan hematopoiesis abnormal sekunder terhadap respons sistem kekebalan tubuh. Selain itu, kerusakan alveolar yang diinduksi virus dapat mempengaruhi megakariosit yang berada di paru-paru (mengurangi produksi trombosit). Akhirnya, kerusakan endotel terkait infeksi coronavirus dan ventilasi mekanis dapat menyebabkan agregasi trombosit serta pembentukan thrombus (peningkatan konsumsi trombosit). Dalam pemeriksaan post-mortem terhadap enam pasien yang terinfeksi COVID-19, bukti kerusakan virus pada limpa dan kelenjar getah bening (kongesti, perdarahan, atrofi, penipisan folikel limfoid) juga ditemukan (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

e. Koagulopati

Pasien COVID-19 yang parah berisiko terkena trombotik karena imobilitas, keadaan peradangan, *hypoxia-induced* thrombosis dan potensi invasi virus ke sel endotel. Sel endotel adalah target potensial untuk SARS-CoV-2 karena reseptor ACE 2 merupakan reseptor tujuan utama. Kerusakan endotel dan gangguan keadaan anti-inflamasi alami kemungkinan terkait dengan koagulopati terkait COVID-19 (Connors *et al.*, 2020). Ranucci *dkk.* menyelidiki pola prokoagulan pasien COVID-19 yang rumit oleh ARDS; menurut regresi logaritma yang diwakili oleh penulis, kadar fibrinogen berkorelasi dengan kadar IL-6. Temuan ini menunjukkan hubungan antara negara proinflamasi dan koagulopati COVID-19 (Ranucci *et al.*, 2020).

f. Ketidakseimbangan elektrolit

Dampak SARS-CoV-2 pada sistem ACE-Angiotensin II menyebabkan terhambatnya degradasi Angiotensin II. Angiotensin II sepenuhnya merangsang produksi aldosteron dan menurunkan produksi kalium urin. Selain itu, pada pasien dengan diare parah dan / atau muntah, kehilangan kalium ekstrarenal juga dapat menyebabkan atau memperburuk hipokalemia. Hipokalemia adalah faktor risiko yang diketahui terkait dengan eksaserbasi ARDS dan aritmogenisitas (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

Ditemukan bahwa hipofosfatemia berkaitan dengan jumlah limfosit dan tingkat keparahan COVID-19. Beban stres infeksi virus dan kerugian pencernaan karena gangguan integritas mukosa dapat berkontribusi pada hipofosfatemia. Pemeliharaan tingkat fosfor serum dalam kisaran normal dapat meningkatkan dukungan pernapasan dan mempromosikan fungsi sistem kekebalan tubuh (Xue *et al.*, 2020). Tinjauan literatur oleh Lippi *dkk.* pada lima penelitian menunjukkan bahwa ketidakseimbangan elektrolit, termasuk konsentrasi serum yang lebih rendah dari natrium, kalium dan kalsium, ditemukan pada pasien dengan COVID-19 yang parah (Lippi *et al.*, 2020).

g. Keterlibatan hati

Mekanisme yang mengarah pada *hepatic injury* pada COVID-19 terdiri dari banyak faktor dan bisa jadi merupakan hasil invasi langsung virus melalui saluran empedu, hipoksia terkait pneumonia, CRS dan *drug-induced liver injury* (DILI) terkait lopinavir/ritonavir. Analisis biopsi dari tiga pasien yang terinfeksi SARS-CoV menunjukkan invasi virus langsung ke hepatosit (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

h. Keterlibatan sistem endokrin

Studi observasional menunjukkan bahwa COVID-19 dikaitkan dengan peningkatan risiko ketoacidosis diabetes dan hiperglikemia. Disregulasi jalur ACE 2 dapat menyebabkan perubahan metabolisme glukosa. Sel pankreas, termasuk sel islet dan sel eksokrin, mengekspresikan sejumlah besar reseptor ACE2 (Rubino *et al.*, 2020 ; Alkundi *et al.*, 2020). Liu *et al.* mendalilkan kemungkinan keterlibatan jaringan pankreas dalam COVID-19 berdasarkan temuan klinis ini. Pada pasien dengan penyakit parah, peradangan parenkim pankreas mengakibatkan akumulasi sel sistem kekebalan tubuh, terutama neutrofil dan makrofag. Produksi sitokin berikutnya dan migrasi makrofag dapat memburuk cedera paru-paru dan mempercepat proses yang mengarah ke ARDS (Liu *et al.*, 2020).

Hasil kohort retrospektif di Hamburg, Jerman menunjukkan bahwa 68% pasien COVID-19 pria yang sakit kritis menderita kadar testosteron dan dihidrotestosterone yang rendah. Mereka juga menemukan bahwa peningkatan tingkat estradiol pada laki-laki berkorelasi dengan tingkat IL-6. Sebaliknya, pada wanita, asosiasi positif ditemukan antara kadar testosteron dan IL-6. Ditemukan juga, sel Leydig bisa menjadi target potensial untuk SARS-CoV-2 (Schroeder *et al.*, 2020).

i. Komplikasi Obstetri & Ginekologi

Sebuah penelitian membuktikan bahwa penularan vertikal COVID-19 selama masa akhir kehamilan mungkin terjadi. Peningkatan permintaan oksigen dan anemia fisiologis selama kehamilan adalah faktor potensial yang dapat memperburuk tingkat keparahan COVID-19. Selain itu, pelemahan respons Th1 dan stimulasi lingkungan Th2 berkontribusi terhadap

kerentanan terhadap infeksi virus. COVID-19 mungkin meningkatkan risiko keguguran dan pembatasan pertumbuhan intrauterin. Dalam studi kohort observasional pada 42 wanita hamil, ditemukan tanda dan gejala preeklampsia (hipertensi, proteinuria, enzim hati tinggi dan trombositopenia) pada 14% wanita hamil yang terinfeksi SARS-CoV-2 (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

j. Keterlibatan saluran gastrointestinal

Gejala GI jarang menyertai pneumonia COVID-19. Sekitar 2–10% pasien dengan COVID-19 memiliki gejala GI seperti diare, sakit perut dan muntah. Menariknya, diare bisa menjadi salah satu gejala awal dari sebuah penyakit. Sel-sel epitel saluran GI diperkaya dengan reseptor ACE 2 dan RNA SARS-CoV-2 telah terdeteksi dalam spesimen tinja pasien yang terinfeksi. Berdasarkan data dari analisis biopsi, invasi virus langsung dapat menyebabkan gejala GI pada pasien COVID-19. ACE 2 memainkan peran mendasar sebagai enzim anti-inflamasi dari saluran GI. Gangguan pada sistem RAS dapat mengakibatkan diare yang terkait dengan COVID-19. Temuan ini, bersama dengan fakta bahwa virus dapat layak dalam ekskresi tinja untuk beberapa waktu, menunjukkan bahwa COVID-19 juga dapat ditularkan melalui rute fecal-oral (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

k. Keterlibatan neuromuskular

Dalam studi retrospektif dari rumah sakit lokal di Wuhan, ditemukan manifestasi neurologis yang berbeda seperti sistem saraf pusat (CNS), sistem saraf perifer (PNS) dan keterlibatan muskuloskeletal. Gejala-gejala ini terjadi pada 36% dari pasien yang terinfeksi. Gejala CNS yang ditemukan diantaranya pusing, sakit kepala, gangguan kesadaran, penyakit

serebrovaskular, ataxia, epilepsi, hipogeusia, hiposmia dan neuralgia. Sel-sel epitel pada rongga hidung dan mulut diperkaya dengan reseptor ACE 2, sehingga didalilkan bahwa SARS-CoV-2 dapat memasuki CNS melalui bulbus olfactorius dan merusak fungsi neuron sensorik. Hipogeusia pasca-infeksi dan hiposmia yang terkait dengan COVID-19 lebih sering diamati pada pasien yang lebih muda dan pada wanita (Mao *et al.*, 2020).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Mao *et al.* WHO menyelidiki manifestasi neurologis dari cedera otot rangka COVID-19 terdeteksi pada 19% pasien dengan infeksi parah. Tingginya konsentrasi laktat dehydrogenase (LDH) dan creatine phosphokinase (CPK) yang konsisten dengan cedera otot bisa menjadi implisatif dari kemungkinan terjadi invasi virus ke saraf perifer dan otot (Mao *et al.*, 2020). Menariknya dalam beberapa laporan, rhabdomyolysis yang terkait dengan infeksi SARS-CoV-2 telah dijelaskan. Dalam beberapa laporan ditemukan bahwa *acute disseminated encephalomyelitis* (ADEM) juga berkaitan dengan COVID-19. Kasus-kasus ini disajikan dengan gejala neurologis termasuk disphagia, dysarthria, aphasia, dan koma seminggu setelah infeksi awal (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

1. Keterlibatan sistem saraf pusat

Lebih dari tiga per empat pasien dengan COVID-19 menampilkan manifestasi neurologis, termasuk penyakit serebrovaskular akut dan ensefalopati. Menariknya, pada pasien dengan keterlibatan system saraf pusat (SSP), penyakit ini lebih parah serta mengalami limfopenia (Mao *et al.*, 2020). Virus ini diyakini memasuki SSP melalui sirkulasi sistemik dalam kasus infeksi parah. Rute masuk lain yang mungkin bisa dari *cribriform plate*

melalui jalur neuronal retrograde, yang merupakan alur yang mungkin untuk hiposmia. Selain itu, beberapa virus milik keluarga Coronaviridae telah ditunjukkan untuk menyebar melalui rute yang terhubung dengan sinaps ke pusat kardiorespirasi medullary dari mekanoreseptor dan kemoreseptor di paru-paru serta saluran napas bawah. Stroke iskemik akut dikenal sebagai komplikasi neurologis COVID-19 terutama pada pasien lansia yang mengalami fibrilasi, hipertensi, dan atrium, meskipun hal tersebut bisa terjadi bahkan pada pasien muda tanpa faktor risiko (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

Dalam laporan lain, SARS-CoV-2 terdeteksi dalam analisis CSF terhadap seorang anak berusia 11 tahun yang disajikan dengan status epilepsi dan kemudian didiagnosis menderita ensefalitis terkait COVID-19. Invasi virus melalui reseptor ACE-2 dapat menyebabkan cedera endotel vaskular (Mcabee *et al.*, 2020).

m. Keterlibatan mata

SARS-CoV telah terdeteksi dari sampel air mata dalam laporan sebelumnya. Bukti menunjukkan kemungkinan konjungtivitis yang terkait dengan SARS-CoV melalui inokulasi tetesan ke mata, infeksi lakrimal dan migrasi virus dari saluran nasolacrimonal. Hiperemia konjungtiva dan edema pada kelopak mata telah dilaporkan sebagai manifestasi awal COVID-19. Bukti anekdot menunjukkan bahwa 2–32% kasus COVID-19 mengalami gejala pada mata. Menariknya, kadar leukositosis, LDH, procalcitonin dan C-reaktif protein (CRP) cukup besar pada pasien dengan gejala okular (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

n. Keterlibatan kulit

Perubahan cutaneous karena infeksi COVID-19 jarang diamati. Beberapa kondisi kulit, termasuk erithema, papula, maserasi dan penskalaan disertai dengan gejala terbakar, gatal dan menyengat, sebagian besar terkait dengan alat pelindung diri dan tindakan kebersihan pribadi. Baru-baru ini, sebuah laporan ruam kulit dengan petechiae digambarkan sebagai kemungkinan tanda awal COVID-19 di Thailand. Kemudian, Recalcati di Rumah Sakit Lecco, Lombardy, Italia melaporkan manifestasi kulit pada 18 dari 88 (20,4%) Pasien COVID-19. Manifestasi ini berkembang saat baru masuk atau selama tinggal di rumah sakit. Komplikasi yang dapat terjadi meliputi ruam eritematous, urtikaria yang tersebar luas, dan vesikel seperti cacar air. Lesi kulit ini bersama dengan gatal ringan dan tidak ditemukan pruritus (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

2.3.4 Komorbiditas COVID-19

a. Diabetes

Penderita diabetes cenderung mengalami infeksi akibat gangguan kemampuan fagositosis sel. Bila ditelusuri lebih lanjut, terdapat beberapa faktor lain meningkatkan risiko COVID-19 pada pasien diabetes. Tingkat reseptor ACE-2 yang meningkat ditemukan salah satu penyebab dan berkaitan dengan diabetes. Furin merupakan protease tipe 1 yang terikat membran yang ditemukan dalam tingkatan yang tinggi pada pasien diabetes. Proprotein convertase ini terlibat dalam masuknya virus di dalam sel inang dengan mengurangi ketergantungan SARS-CoV-2 pada protease manusia. Protein *spike* (S) SARS-CoV-2 yang menempel pada reseptor ACE-2 diaktifkan oleh kadar furin yang sangat besar. Pra-aktivasi protein S ini

memungkinkan masuknya virus ke dalam sel dan terhindar dari sistem kekebalan tubuh manusia. Oleh karena itu, respons kekebalan tubuh mengalami disregulasi dengan peningkatan reseptor ACE-2 dan ekspresi furin dapat menyebabkan tingkat peradangan paru-paru yang lebih tinggi serta membuat kadar insulin lebih rendah. Selain itu, gangguan fungsi sel-T dan peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6) juga memainkan peran yang menentukan dalam mengembangkan penyakit COVID-19 pada penderita diabetes. Risiko untuk perawatan ICU pada individu COVID-19 dengan komorbiditas diabetes adalah 14,2% lebih tinggi daripada individu tanpa diabetes (Ejaz *et al.*, 2020).

b. Obesitas

Obesitas dikaitkan dengan berkurangnya saturasi oksigen darah dengan gangguan ventilasi di pangkal paru-paru. Selain itu, beberapa ciri khas lain dari *low-grade* inflamasi karena obesitas dapat memungkinkan terjadinya sekresi abnormal sitokin, adipokines, dan interferon yang mengakibatkan gangguan respon imun. Obesitas adalah salah satu komorbiditas yang kurang disorot dalam infeksi COVID-19. Meskipun, 47,6% orang obesitas terinfeksi COVID-19 dan disamping itu 68,6% menerima ventilasi dalam situasi kritis. Oleh karena itu, indeks massa tubuh tinggi (IMT) adalah faktor risiko dalam keparahan COVID-19, dan orang gemuk harus berhati-hati untuk mencegah diri mereka dalam pandemi saat ini (Ejaz *et al.*, 2020).

c. COPD

Penyakit COVID-19 dapat menyebabkan perkembangan hipoksemia pada 15–20% pasien, yang membutuhkan dukungan ventilator dalam kondisi

buruk. Transisi dalam respons peradangan, ketidakseimbangan mikrobiom, imunitas lemah, produksi lendir terus-menerus, penggunaan kortikosteroid pernapasan, dan kerusakan struktural terlibat dalam pembentukan COPD. COPD dan gangguan kronis lainnya juga dikaitkan dengan infeksi SARS (1,4%) dan MERS (13%). Meskipun penelitian sebelumnya tidak melaporkan tingginya jumlah kasus COVID-19 dengan COPD, ekspresi reseptor ACE-2 meningkat dalam penyakit ini, berkontribusi pada pembentukan gejala parah di antara individu COVID-19, termasuk kerusakan struktural paru-paru, kekebalan lemah dan produksi lendir berlebih. COPD ditemukan pada 50–52,3% dari total pasien ICU yang mengalami kasus COVID-19, serta menyebabkan kematian yang tinggi di antara pasien-pasien ini dengan peningkatan produksi lendir dan penyumbatan saluran udara (Ejaz *et al.*, 2020).

d. Asma

Diketahui selama hampir 18 tahun bahwa orang asma lebih rentan terkena infeksi virus. Jika dibiarkan tidak terkontrol, infeksi virus ini dapat mengembangkan gejala yang parah. Orang dengan asma memiliki respons kekebalan antivirus bawaan yang tertunda dan gangguan sekresi IFN- λ , yang membuat orang lebih rentan untuk mengalami komplikasi berat. Asma, bersama dengan penyakit kronis paru lainnya, dikaitkan dengan SARS (1,4%) dan MERS (13%), yang menimbulkan gejala berat. Berdasarkan sejarah, diasumsikan bahwa asma bisa menjadi salah satu faktor risiko ampuh COVID-19; namun, kami tidak menemukan bukti spesifik SARS-CoV-2 pada pasien asma. Analisis komparatif pasien COVID-19 kritis dan non-kritis di Wuhan mengungkapkan tidak ada hubungan yang signifikan

antara SARS-CoV-2 dengan asma serta alergi yang dilaporkan, seperti alergi makanan, dermatitis atopik, dan rinitis alergi. Namun, risiko terkena penyakit dengan gejala berat pada pasien COVID-19 dapat terjadi dan dikaitkan dengan perokok asma, terutama geriatri. Meskipun asma tidak secara langsung dikaitkan dengan infeksi COVID-19, orang dengan komplikasi lain serta penyakit pernapasan lebih berisiko terkena selama asma (Ejaz *et al.*, 2020).

e. Hipertensi

Tekanan darah yang tidak terkontrol dikaitkan dengan infeksi COVID-19 dan juga dengan *case fatality rate* (CFR) yang tinggi. Di Cina, 23% kasus COVID-19 hipertensi dilaporkan dengan CFR 6%, dan jumlahnya terus cenderung karena kecemasan pandemi. Pada pasien yang menderita hipertensi, obat golongan ACE-2 *inhibitor* dan *angiotensin receptor blocker* (ARB) sering digunakan untuk tujuan perawatan. ketika digunakan dalam jumlah tinggi, obat ini dapat meningkatkan ekspresi reseptor ACE-2, sehingga menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Peningkatan respon sel reseptor pada paru-paru dapat menyebabkan pasien lebih rentan mengalami infeksi. Selain itu risiko terjadinya kegagalan paru dan gagal pernapasan juga dapat meningkat (Ejaz *et al.*, 2020).

Di sisi lain, studi eksperimental menunjukkan ACE-2 adalah agen anti-inflamasi yang ampuh dan melindungi terhadap cedera paru-paru, cedera ginjal, dan sindrom gangguan pernapasan, yang merupakan komplikasi parah umum dalam COVID-19. Penggunaan ACE inhibitor dan ARB dapat meningkatkan jumlah ACE 2, yang mengurangi aksi peradangan

angiotensin II. Sampai saat ini belum ada kejelasan terkait penggunaan inhibitor ACE atau ARB pada pasien COVID-19 apakah berbahaya atau bermanfaat, tetapi obat golongan ini tetap dianjurkan untuk mempertahankan tekanan darah normal. Langkah-langkah dalam mengendalikan tekanan darah harus tetap menjadi pertimbangan penting pada pasien COVID-19 untuk mengurangi beban penyakit (Ejaz *et al.*, 2020).

f. Penyakit Kardiovaskular

Cardiovascular disease (CVD) memiliki keterkaitan yang erat dengan SARS (8%) dan MERS (30%). Demikian pula, peningkatan prevalensi CVD yang diamati pada pasien COVID-19, terutama di antara mereka yang memiliki tanda dan gejala berat. Risiko tinggi COVID-19 pada pasien yang sudah memiliki riwayat CVD sebelumnya mungkin disebabkan oleh kehadiran reseptor ACE-2 pada sel-sel otot jantung, menunjukkan potensi keterlibatan sistem kardiovaskular dalam infeksi SARS-CoV-2. Pasien dengan CVD memiliki risiko lebih tinggi terkena *acute coronary syndrome* pada infeksi akut. Sindrom ini meningkatkan kebutuhan kerja miokard, yang akhirnya menyebabkan cedera miokard atau infark. Selain itu, peningkatan tingkat sitokin inflamasi dalam kasus COVID-19 memediasi aterosklerosis, aktivasi prokoagulan, dan ketidakstabilan hemodinamik yang mengarah ke iskemia dan trombosis (Ejaz *et al.*, 2020).

g. Gangguan Hepar

Gangguan hepar dan gangguan sistem biokimia hepar dilaporkan berkaitan dalam SARS, MERS, dan saat ini infeksi COVID-19. Hal tersebut menyiratkan bahwa terdapat hubungan antara gangguan sekresi enzim hepar dan infeksi coronavirus. Reseptor ACE-2 yang ada pada sel-sel hepar

memediasi masuknya SARS-CoV-2 di dalam sel-sel hepar. Di antara kasus COVID-19, 43,4% ditemukan dengan sekresi abnormal aspartat aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), dan lactic dehydrogenase (LDH) (Ejaz *et al.*, 2020). Namun, tidak ada pasien yang ditemukan dengan ciri khas kolestasis intrahepatik atau gagal hati. Studi lain melaporkan bahwa 39,1% pasien COVID-19 menunjukkan peningkatan kadar ALT dan AST, dan 6% telah meningkatkan kadar bilirubin [33]. Stres psikologis, respons peradangan sistemik, toksisitas obat, dan penyakit hati sebelumnya bisa menjadi mekanisme yang mendasari kerusakan hati pada infeksi SARS-CoV-2 (Ejaz *et al.*, 2020). Sekitar 29% dari pasien COVID-19 ditemukan mengalami gangguan hepar dan berkembang menjadi komplikasi berat selama tahap infeksi selanjutnya (Ejaz *et al.*, 2020).

h. Keganasan

Pasien yang menderita keganasan apa pun berisiko lebih tinggi terkena infeksi COVID-19 karena respons kekebalan tubuh yang lemah. SARS-CoV-2 mendapatkan lingkungan replikasi yang efisien pada individu-individu ini untuk memulai infeksi. Telah ditemukan bahwa 58,3% pasien COVID-19 dalam sebuah penelitian memiliki karsinoma paru-paru, dan 41,7% dari mereka mengambil imunoterapi, kemoterapi, atau radioterapi. Namun, tidak satu pun dari pasien ini yang memerlukan perawatan ICU selama masa inap rumah sakit. Sebanyak 2% tingkat fatalitas diamati di antara kasus COVID-19 yang sudah memiliki keganasan (Ejaz *et al.*, 2020).

i. Gangguan Ginjal

SARS-CoV-2 mempengaruhi ginjal dengan langsung merusak sel atau sepsis, yang menyebabkan badai sitokin. Di Guangzhou, para ilmuwan

China berhasil mengisolasi SARS-CoV-2 dari sampel urin pasien yang terinfeksi, yang menunjukkan ginjal juga merupakan target potensial untuk SARS-CoV-2. *Acute Kidney Injury* (AKI) ditemukan pada 3–9% kasus COVID-19. Ada kemungkinan terjadi peningkatan mortalitas akibat risiko AKI dalam COVID-19. Selain itu, meningkatnya kadar nitrogen urea darah, penelitian menunjukkan bahwa 26,7% pasien mengalami hematuria, 34% albuminuria, 63% proteinuria. Pasien dengan penyakit ginjal lebih mungkin menderita infeksi COVID-19 karena peningkatan ekspresi ACE-2 (Ejaz *et al.*, 2020).

2.3.5 Derajat Keparahan dan lama perawatan COVID-19

Menurut PDPI (2022), berdasarkan beratnya kasus yang dialami pasien, penyakit COVID-19 diklasifikasikan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis.

1. Tanpa gejala

Merupakan kondisi paling ringan karena tidak ditemukan gejala pada pasien.

2. Ringan

Merupakan kondisi pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti batuk, demam, fatigue, napas pendek, anoreksia, serta mialgia. Dalam beberapa kasus juga ditemukan gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit kepala, sakit tenggorokan, kongesti hidung, mual dan muntah, juga diare. Penghidu (anosmia) atau hilang pengecap (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan.

Pada pasien usia tua dan *immunocompromised* ditemukan gejala atipikal seperti fatigue, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, penurunan kesadaran, delirium, dan tidak ada demam.

3. Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa, pasien memiliki tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk $SpO_2 > 93\%$ dengan udara ruangan.

Pada pasien anak-anak, pasien memiliki tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarikan dinding dada, serta tidak ada tanda pneumonia berat).

*Kriteria napas cepat : usia < 2 bulan ≥ 60 x/menit ; usia 2 – 11 bulan ≥ 50 x/menit ; usia 1-5 tahun ≥ 40 x/menit ; usia > 5 tahun ≥ 30 x/menit.

4. Berat /Pneumonia Berat

Pada pasien remaja atau dewasa, pasien memiliki tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah salah satu dari: a) frekuensi napas > 30 x/menit; b) distress pernapasan berat ; c) $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan.

Pada pasien anak, pasien memiliki tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini:

- Sianosis sentral atau SpO_2 25 tahun, ≥ 30 x/menit.
- 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 / tarikan dinding dada / takipnea : usia <2 bulan ≥ 60 x/menit ; usia 2 – 11 bulan ≥ 50 x/menit ; usia 1-5 tahun ≥ 40 x/menit ; usia >5 tahun ≥ 30 x/menit.

5. Kritis

Merupakan kondisi pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis.

Lama perawatan COVID-19 tergantung pada situasi klinis pasien dan juga pedoman klinis. Empat belas hari digunakan menjadi patokan durasi perawatan karena disesuaikan dengan durasi isolasi pada pasien yang positif terinfeksi COVID-19 (PDPI, 2022).

2.4 Kadar HbA1c

Tes hemoglobin A1c (*glycated hemoglobin, glycosylated hemoglobin, HbA1c, atau A1c*) digunakan untuk mengevaluasi tingkat kontrol gula seseorang. Tes ini menunjukkan rata-rata kadar gula darah selama 90 hari terakhir dan mewakili persentase. Tes ini juga dapat digunakan untuk mendiagnosis diabetes (Gilstrap *et al.*, 2019).

Seseorang dengan diabetes perlu pemeriksaan kadar HbA1c secara teratur untuk menentukan apakah kadar gula darah rata-rata mereka berada dalam kisaran target. Klasifikasi kadar HbA1c dalam standar normal, atau dalam kisaran non-diabetes, nilainya harus di bawah 5,7 %. Apabila nilai kadar HbA1c berkisar antara 5,7% hingga 6,4% dianggap sebagai prediabetes, sedangkan diabetes dapat didiagnosis dengan HbA1c 6,5% atau lebih tinggi (Eyth *et al.*, 2022).

2.5 Hubungan Hiperglikemi, Diabetes Melitus dan COVID-19

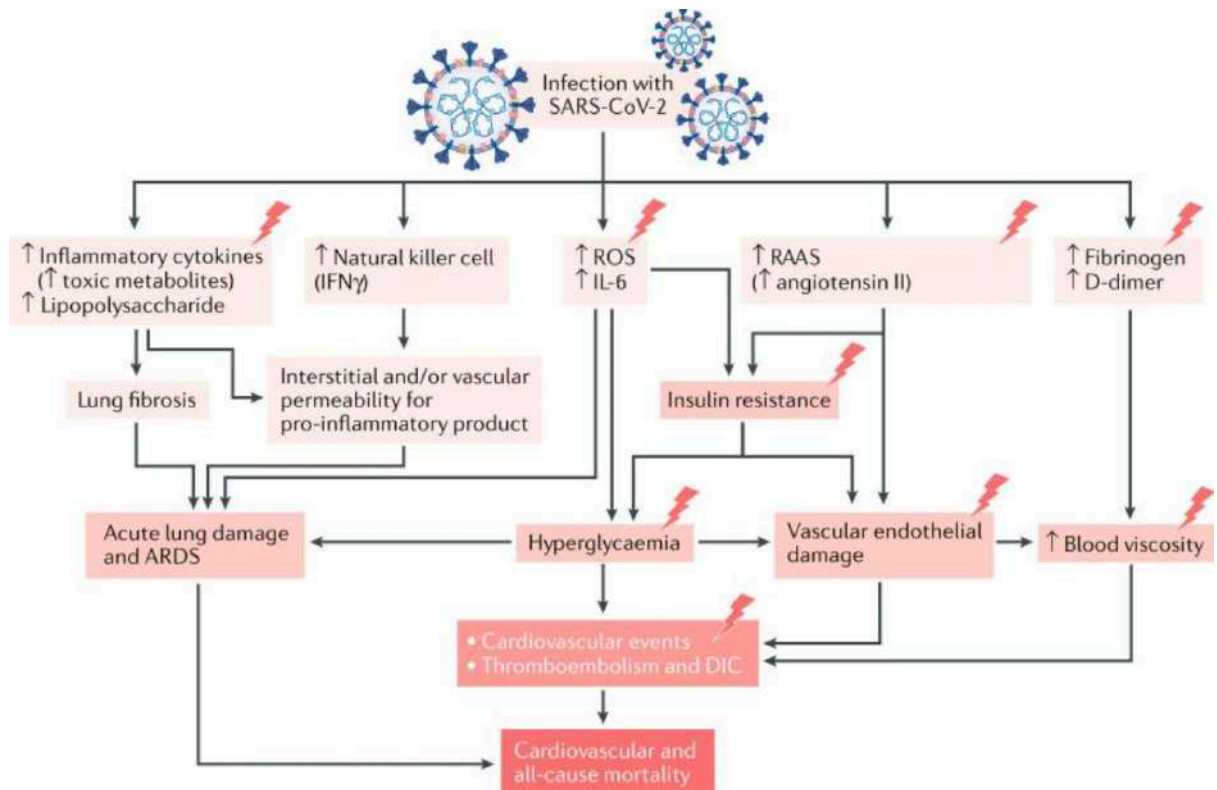
Individu dengan diabetes melitus (DM) lebih mungkin terinfeksi dan berisiko lebih tinggi untuk komplikasi dan kematian akibat COVID-19. Menurut

data lanjutan dari *World Health Organization (WHO)-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019* dikatakan bahwa tingkat fatalitas kasus pada pasien dengan DM yang terinfeksi SARS-CoV-2 mencapai 9,2% tingginya (WHO, 2020). Demikian juga, data di Italia mendukung gagasan bahwa pasien dengan diabetes melitus sangat rentan terhadap COVID-19. Pada Maret 2020, sebesar 33,9% pasien yang meninggal akibat COVID-19 di Italia memiliki komorbid diabetes melitus (ECDC, 2020). Dalam salah satu studi retrospektif terbesar terkait pasien rawat inap dengan COVID-19 yang dilakukan di New York, pasien diabetes terdiri dari 33,8% (1808/5700) dari total populasi pasien rawat inap. Selain itu, data dari dua rumah sakit di Wuhan terdapat 1561 pasien dengan COVID-19 menunjukkan bahwa mereka yang menderita diabetes (9,8%) lebih memerlukan perawatan di unit perawatan intensif (ICU) atau bahkan meninggal dunia (Palaiodimos *et al.*, 2021 ; Richardson *et al.*, 2020).

Ilmu dasar dan klinis dari potensi hubungan antara diabetes melitus dan COVID-19 telah dianalisis. Diabetes merupakan kondisi peradangan kronis yang ditandai dengan beberapa kelainan metabolisme dan pembuluh darah yang dapat mempengaruhi respons tubuh terhadap patogen. Hiperglikemia dan resistensi insulin mempromosikan peningkatan sintesis produk akhir glikosilasi (AGES) dan pro-sitokin inflamasi, stres oksidatif, serta merangsang produksi molekul adhesi yang memediasi peradangan jaringan. Proses peradangan ini dapat menyusun mekanisme yang mendasari yang mengarah pada kecenderungan infeksi yang lebih tinggi, dengan hasil yang lebih buruk pada pasien dengan diabetes (Hussain *et al.*, 2020).

Seseorang yang memiliki diabetes melitus serta kondisi hiperglikemianya diduga berkaitan dengan keparahan COVID-19. Terlebih jika pasien memiliki

komplikasi seperti CVD, gagal jantung, serta CKD yang juga mampu meningkatkan mortalitas COVID-19. Berikut terdapat beberapa mekanisme patofisiologi yang mengarah pada semua penyebab kematian setelah infeksi DENGAN SARS-CoV-2 pada pasien dengan diabetes melitus (Gambar 2.4) (Lim *et al.*, 2020).



Gambar 2.4 Mekanisme Patogenik Potensial pada pasien Diabetes dengan COVID-19 (Lim *et al.* 2021)

Lambang petir pada gambar 2.4 menunjukkan mekanisme yang ditekankan pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Infeksi oleh SARS-CoV-2 dapat menyebabkan peningkatan kadar mediator inflamasi dalam darah, termasuk lipopolisakarida, sitokin inflamasi, dan toksik metabolit. Modulasi aktivitas sel Natural Killer (baik meningkat ataupun menurun) serta produksi IFN γ dapat meningkatkan permeabilitas produk pro-inflamasi pada interstisial dan/atau vaskular. Selain itu, infeksi pada SARS-CoV-2 menyebabkan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Efek ini mampu menyebabkan fibrosis

paru, kerusakan paru akut, dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Produksi ROS dan aktivasi virus dari sistem renin-angiotensin-aldosterone (melalui peningkatan ekspresi angiotensin II) menyebabkan resistensi insulin, hiperglikemia, dan kerusakan endotel vaskular, yang semuanya berkontribusi pada peristiwa kardiovaskular, tromboembolisme, dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Infeksi juga menyebabkan peningkatan komponen pembekuan fibrinogen dan D-dimer, yang menyebabkan peningkatan viskositas darah dan kerusakan endotel vaskular yang berkaitan dengan peristiwa kardiovaskular, tromboembolisme dan DIC (Lim *et al.*, 2020).

Dalam monosit manusia, peningkatan kadar glukosa secara langsung meningkatkan replikasi SARS-CoV-2. Selain itu, glikolisis mampu mempertahankan replikasi SARS-CoV-2 melalui produksi mitokondrial reaktif oksigen dan aktivasi faktor *hipoksia-inducible 1α*. Oleh karena itu, hiperglikemia mungkin mendukung proses proliferasi virus. Dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki riwayat diabetes melitus, pasien dengan diabetes melitus biasanya termasuk dalam kategori tingkat keparahan infeksi SARS-CoV-2 yang lebih tinggi. Kontrol glikemik yang buruk juga memprediksi peningkatan kebutuhan obat dan rawat inap, dan peningkatan kematian (Lim *et al.*, 2020).

Beberapa pasien dengan kondisi COVID-19 yang parah mengalami badai sitokin yang merupakan peristiwa berbahaya dan berpotensi mengancam jiwa. Sebuah studi retrospektif terhadap 317 pasien dengan COVID-19 yang dikonfirmasi laboratorium menunjukkan adanya respons peradangan aktif (IL-6 dan laktat dehidrogenase) yang berkorelasi dengan keparahan penyakitnya dalam 24 jam setelah masuk rumah sakit. Diketahui bahwa kadar IL-6 dan laktat dehidrogenase adalah prediktor independen keparahan COVID-19. Sebagai

catatan, IL-6 memiliki sifat pro-inflamasi dalam kekebalan bawaan dalam tubuh, serta kadarnya dapat berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan profil prokoagulan. Melalui peningkatan stres oksidatif, IL-6 dapat merusak protein, lipid, dan DNA, serta mampu merusak struktur dan fungsi tubuh. Hal ini dapat menyebabkan perkembangan cepat COVID-19 pada pasien dengan diabetes melitus (Gambar 2.4). Pemeriksaan kekebalan pada pasien dengan COVID-19 yang parah secara khusus menunjukkan peningkatan kadar DNA bakteri dan *lipopolysaccharide* dalam plasma yang berkorelasi dengan kadar plasma IL-6 serta EN-RAGE, dimana IL-6 serta EN-RAGE merupakan biomarker cedera paru yang berimplikasi pada patogenesis *sepsis-induced* ARDS. Hal ini menunjukkan peran untuk bakteri yang mungkin berasal dari paru-paru dalam meningkatkan produksi sitokin inflamasi pada COVID-19 yang parah. Beberapa mekanisme telah ditemukan bahwa peradangan yang disebabkan oleh virus juga mampu meningkatkan resistensi insulin. Sebagai contoh, sel-sel inflamasi dalam jumlah besar ini dapat mempengaruhi fungsi otot rangka dan hati, dimana otot rangka dan hati merupakan organ utama yang responsif terhadap insulin dan bertanggung jawab atas sebagian besar penyerapan gula yang dimediasi insulin. Selain itu, pasien dengan COVID-19 yang parah menunjukkan kelemahan otot dan peningkatan aktivitas enzim hati, yang mungkin menjadi penyebab beberapa kegagalan organ, terutama selama pasien mengalami badai sitokin. Selain itu, pada pneumonia yang disebabkan oleh coronavirus seperti SARS dan MERS, sel-sel inflamasi mampu menyusup ke dalam paru kemudian menyebabkan cedera paru-paru akut, ARDS dan/atau kematian (Lim *et al.*, 2020).

COVID-19 dapat berkembang menjadi ARDS hingga membutuhkan oksigen tambahan dan terapi perawatan intensif. ARDS ditandai dengan edema

parah pada dinding alveolar dan parenkim paru disertai dengan peningkatan parameter inflamasi yang ditandai seperti kadar protein C-reaktif dan tingkat sedimentasi eritrosit. Pasien dengan COVID-19 juga menunjukkan peningkatan penanda inflamasi lainnya seperti D-dimer, ferritin, dan IL-6 yang mungkin berkontribusi pada peningkatan risiko komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler yang berasal dari peradangan vaskular kelas rendah pada pasien dengan diabetes melitus yang mendasarinya. Dalam sebuah studi nasional di Prancis, komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler diabetes melitus secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko kondisi yang lebih berat hingga kematian pada pasien dengan COVID-19. Di samping itu, pathogenesis molekuler dari SARS-CoV-2 berkaitan dengan inflamasi dan stres oksidatif yang dapat berkaitan dengan perburukan kondisi sepsis pada pasien (Gambar 2.4) (Lim *et al.*, 2020).

Diketahui bahwa mekanisme yang menghubungkan COVID-19 dan DMT1 dan DMT2 berkaitan erat dengan jalur yang mengatur fungsi imun tubuh. Hiperglikemia dapat mempengaruhi fungsi kekebalan tubuh, begitu juga sebaliknya, disregulasi status imunologis berkaitan dengan komplikasi makrovaskular diabetes melitus. Dengan demikian, DMT2 dikaitkan dengan disregulasi imunologis, yang berpotensi setara dengan peningkatan percepatan penuaan, dan dapat berpotensi menjadi prognosis buruk pada pasien dengan diabetes melitus dan COVID-19 (Gambar 2.4) (Lim *et al.*, 2020).

Ditinjau dari *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS) (Gambar 2.4), sebuah penelitian menyatakan bahwa diabetes melitus menyebabkan peningkatan reseptor ACE2 yang merupakan reseptor dari SARS-CoV-2. Selain itu, pasien DM memiliki kadar furin yang beredar lebih tinggi, dimana furin merupakan protease

seluler yang membelah domain protein *spike* S1 dan S2 yang kemudian mampu memfasilitasi akses SARS-CoV-2 beraksi dalam tubuh. Ketika virus SARS-CoV-2 telah terikat dengan ACE2 dan kemudian terjadi degradasi, perlindungan terhadap parenkim paru akan melemah. Hal ini memungkinkan terjadinya proses oleh angiotensin 2 dan menyebabkan gangguan pada paru (Lim *et al.*, 2020).

Di sisi lain, pasien dengan diabetes umumnya mengalami penurunan pengurangan *forced vital capacity* (FVC) dan volume ekspirasi paksa dalam satu detik (FEV1) yang signifikan, yang terkait dengan peningkatan kadar gula plasma pada pasien COVID-19. Permulaan gangguan fungsi paru pada diabetes diperkirakan berasal dari empat sumber utama, yang pertama glikosilasi non-enzimatik kolagen dan elastin paru dengan *advanced glycosylation end products* (AGEs) yang disebabkan oleh kontrol glikemik yang terganggu sehingga mengakibatkan berkurangnya elastisitas paru-paru. Selain itu, terjadi penebalan basal lamina epitel alveolar dan perubahan mikrovaskular di *capillary beds* paru yang mengakibatkan berkurangnya volume darah kapiler paru dan kapasitas difusi. Neuropati otonom yang mempengaruhi nervus phrenicus, ditemukan mampu mengakibatkan berkurangnya tonus otot dan kontrol diafragma. Akhirnya, hiperglikemia mengakibatkan peningkatan gula pada cairan permukaan saluran napas (ASL) sehingga mendukung bakteri patogen untuk berkembang kemudian terisolasi dalam sputum. Peningkatan kolonisasi bakteri telah terbukti sering menyebabkan eksaserbasi akut COPD serta hasil yang lebih buruk dari eksaserbasi tersebut hingga mampu memengaruhi *forced vital capacity* (FVC) dan *forced expiratory volume in 1 s* (FEV1) (Hussain *et al.* 2020 ; Kinney *et al.* 2014).

Infeksi virus corona terbukti memiliki efek besar pada manajemen diabetes melitus karena mereka memperburuk peradangan dan mengubah respons sistem

kekebalan tubuh, yang menyebabkan kesulitan dalam kontrol glikemik. Infeksi SARS-CoV-2 juga meningkatkan risiko tromboembolisme dan lebih mungkin untuk menginduksi kegagalan kardiorespirasi pada pasien dengan diabetes melitus daripada pada pasien tanpa diabetes melitus (Lim *et al.*, 2020).

Mekanisme potensial yang terjadi pada pasien dengan DM mampu meningkatkan kerentanan untuk mengalami COVID-19 dan berpotensi menyebabkan luaran yang buruk. Pasien dengan DM berpotensi mengalami tingkat keparahan infeksi SARS-CoV-2 yang lebih tinggi akibat perkembangan COVID-19 yang lebih cepat. Keadaan-keadaan seperti fibrosis paru, kerusakan paru akut, acute respiratory distress syndrome (ARDS), hingga badai sitokin mampu memperburuk kondisi pasien hingga mempengaruhi perawatannya. Penurunan pengurangan FVC dan FEV1 yang signifikan, pengurangan fungsi tonus otot dan kontrol diafragma, hingga peningkatan risiko tromboembolisme yang memungkinkan terjadinya kegagalan kardiorespirasi juga menjadi hal penting yang mampu memperburuk kondisi pasien DM yang mengalami COVID-19. Hal tersebut menyebabkan pasien memerlukan perawatan yang lebih intensif dengan waktu perawatan lebih lama (Muniyappa *et al.*, 2021; Hussain *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2020; Erener, 2020).

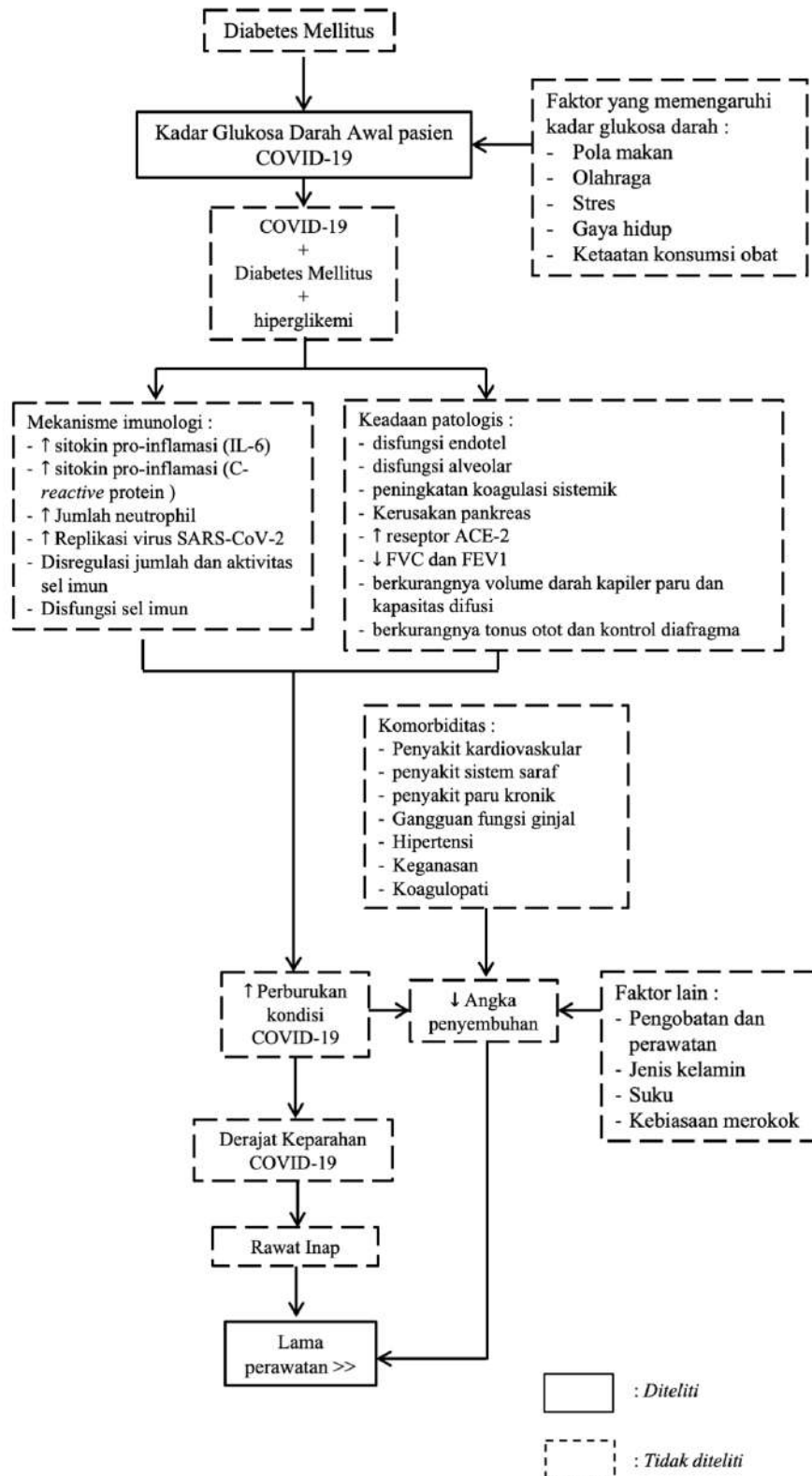
Sebuah studi yang dilakukan oleh Alkundi *et al.* (2020) menyatakan bahwa pasien COVID-19 dengan diabetes melitus tercatat tinggal lebih lama di rumah sakit, dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes (Alkundi *et al.*, 2020). Keadaan pasien COVID-19 juga dapat diperparah kondisinya apabila memiliki penyakit komorbid seperti penyakit kardiovaskular, penyakit sistem saraf, penyakit paru dan ginjal kronik, hipertensi dan kanker (Hussain *et al.* 2020 ; Chen *et al.*, 2020). Di samping itu, beberapa penelitian mengatakan bahwa usia, jenis kelamin, suku,

serta pola hidup seperti kebiasaan merokok ditemukan sebagai salah satu faktor yang dapat memberikan pengaruh pada kondisi pasien diabetes melitus dengan COVID-19 (Holman *et al.*, 2020 ; Chen *et al.*, 2020).

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka konseptual

Variabel independen penelitian ini adalah kadar gula darah awal pasien. Kadar gula darah di dalam tubuh seseorang sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti aktivitas atau olahraga, gaya hidup, stress, serta ketaatan pasien mengonsumsi obat (Fox *et al.*, 2010 ; Polonsky *et al.*, 2016). Variabel dependen pada penelitian ini adalah lama perawatan penderita DM yang dirawat dengan COVID-19. Salah satu dari beberapa mekanisme potensial dapat meningkatkan kerentanan untuk COVID-19 pada pasien dengan DM, sehingga hal tersebut berpotensi menyebabkan luaran yang buruk pada pasien (Muniyappa *et al.*, 2021; Hussain *et al.*, 2020).

Hiperglikemia dan resistensi insulin mempromosikan peningkatan sintesis produk akhir glikosilasi (AGEs) dan sitokin pro-inflamasi (IL-6 dan C-reactive protein), stres oksidatif, dan merangsang produksi molekul adhesi yang memediasi inflamasi jaringan. Beberapa kajian menyatakan bahwa diabetes melitus dapat meningkatkan ekspresi reseptor ACE2 yang merupakan reseptor dari virus SARS-CoV-2. Pada pasien diabetes melitus yang terinfeksi virus SARS-CoV-2, peningkatan kadar glukosa dapat memungkinkan terjadinya replikasi virus. Disregulasi jumlah dan aktivitas sel imun, disfungsi endotel, disfungsi alveolar, serta peningkatan koagulasi sistemik juga dapat menyebabkan mekanisme peningkatan keparahan pasien diabetes melitus dengan COVID-19. (Knapp, 2013 ; Erener, 2020). Diabetes melitus umumnya menghadirkan pengurangan signifikan dalam *forced vital capacity* (FVC) dan *forced expiratory volume in one second* (FEV1), yang terkait dengan peningkatan kadar gula darah pada pasien COVID-19. Peningkatan kadar gula darah pada pasien mampu mendukung bakteri patogen untuk berkembang kemudian terisolasi dalam sputum pada cairan

permukaan saluran napas (ASL). Peningkatan kolonisasi bakteri telah terbukti sering menyebabkan eksaserbasi akut COPD serta hasil yang lebih buruk dari eksaserbasi tersebut hingga mampu memengaruhi *forced vital capacity* (FVC) dan *forced expiratory volume in 1 s* (FEV1) (Hussain *et al.* 2020 ; Kinney *et al.* 2014).

Selain hubungan antara kadar gula darah dan lama perawatan sebagai komponen utama penelitian, ada beberapa faktor lain yang memengaruhi hal tersebut secara tidak langsung. Penyakit komorbid seperti penyakit kardiovaskular, penyakit sistem saraf, penyakit paru dan ginjal kronik, hipertensi koagulopati, dan kanker dapat memberikan pengaruh pada perawatan pasien (Hussain *et al.* 2020 ; Chen *et al.*, 2020). Di samping itu, beberapa penelitian mengatakan bahwa usia, jenis kelamin, suku, serta pola hidup seperti kebiasaan merokok ditemukan sebagai salah satu faktor yang dapat memberikan pengaruh pada kondisi pasien diabetes melitus dengan COVID-19 sehingga berdampak pada perawatannya (Holman *et al.*, 2020 ; Chen *et al.*, 2020). Beragam perawatan dan pengobatan yang diberikan pada pasien juga memungkinkan memberikan pengaruh pada waktu perawatan pasien (Sardu *et al.*, 2020).

3.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo.

BAB 4

MATERI DAN METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah analitik retrospektif *cross-sectional*.

4.2 Populasi, besar sampel (*sample size*), dan teknik pengambilan sampel

4.2.1 Populasi Penelitian

Populasi yang diteliti dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19 yang memiliki penyakit diabetes melitus dan melakukan rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Juni 2020 – Juni 2021.

4.2.2 Sampel Penelitian

Sampel yang diteliti dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien rawat inap COVID-19 yang memiliki Riwayat penyakit diabetes melitus RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi.

1. Kriteria Inklusi
 - a. Data pasien rawat inap COVID-19 yang memiliki Riwayat penyakit diabetes melitus RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang pulang dalam keadaan hidup.
 - b. Data pasien rawat inap COVID-19 yang memiliki Riwayat penyakit diabetes melitus RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan usia dewasa dan lansia, yaitu di atas 21 tahun.

2. Kriteria Eksklusi

- a. Data pasien rawat inap COVID-19 yang memiliki Riwayat penyakit diabetes melitus RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang tidak lengkap.
- b. Data pasien rawat inap COVID-19 yang memiliki Riwayat penyakit diabetes melitus RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sedang hamil.
- c. Data pasien rawat inap COVID-19 yang memiliki Riwayat penyakit diabetes melitus RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sedang menjalani perawatan pasca operasi.

4.2.3 Besar Sampel Penelitian

Hair *et al.* (1998) menyebutkan bahwa jumlah sampel minimal dalam menggunakan teknik analisis regresi adalah 15 hingga 20 kali jumlah variabel yang digunakan. Dalam penelitian ini terdapat 4 variabel, sehingga jumlah sampel minimal yang diperlukan sejumlah 60 hingga 80 sampel. Karena besarnya populasi dan peneliti mampu mengumpulkan sampel lebih dari jumlah minimal, maka ditetapkan jumlah minimal sampel sebesar 186.

4.2.4 Teknik Pengambilan Sampel

Sampel diambil dengan cara *purposive sampling* yang memenuhi kriteria penerimaan sampel.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

Variabel merupakan sesuatu yang dipakai sebagai ciri, sifat, maupun sifat yang didapatkan dari penelitian tentang konsep pengetahuan tertentu (Notoatmodjo, 2002). Dalam penelitian ini terdapat dua variabel yang digunakan sebagai berikut.

- 1) Variabel Independen

Merupakan variabel yang mempengaruhi variabel terikat atau *dependent variable*. Kadar gula darah awal menjadi variabel independen dalam penelitian ini.

2) Variabel Dependen

Merupakan variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas atau *independent variable*. Lama perawatan menjadi variabel dependen dalam penelitian ini.

3) Variabel Moderasi

Variabel moderasi merupakan variabel yang mempengaruhi hubungan antara variabel independent dan variabel dependen. Terdapat dua variabel moderasi dalam penelitian ini yaitu komorbiditas dan derajat keparahan COVID-19.

4.3.2 Definisi Operasional

Tabel 4.1 Definisi Operasional

	Variabel Penelitian	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Instrumen	Skala Ukur
1.	Kadar gula darah awal	kadar gula darah pasien diabetes pada pengukuran pertama kali masuk rumah sakit	<i>Glucose meter</i>	Gula darah sewaktu dengan satuan mg/dL	Rekam medis	Ratio
2.	Kadar HbA1c	Kadar HbA1c pasien yang lebih tinggi daripada kadar normal walaupun tidak memiliki riwayat diabetes sebelumnya	Tes laboratoriu	HbA1c > 6,5%	Rekam medis	Ratio
3.	Lama perawatan	Jumlah hari perawatan pasien sejak masuk IGD	Berdasar data pasien	Jumlah waktu dalam hitungan hari	Rekam medis	Ratio

hingga dinyatakan
boleh pulang oleh
dokter yang merawat
dan dipulangkan
dalam keadaan hidup

4.	Komorbiditas	Riwayat penyakit penyerta yang dimiliki pasien sejak sebelum dirawat inap	Berdasarkan riwayat penyakit pasien	Salah satu atau lebih dari penyakit berikut : • Penyakit kardiovaskuler • Penyakit Paru Kronis • Hipertensi • Gangguan fungsi ginjal • Koagulopati	Rekam medis	Nominal
5.	Derajat keparahan COVID-19	Tingkat keparahan penyakit COVID-19 pada saat pasien melakukan rawat inap	Berdasarkan riwayat penyakit pasien	• Ringan • Sedang • Berat • Kritis	Rekam medis	Nominal

4.4 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah berkas rekam medis pasien rawat inap COVID-19 yang memiliki Riwayat penyakit diabetes melitus yang didapatkan di Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Rekam medis ini digunakan untuk mendapatkan data-data yang diperlukan untuk menjawab pertanyaan peneliti dengan retrospektif.

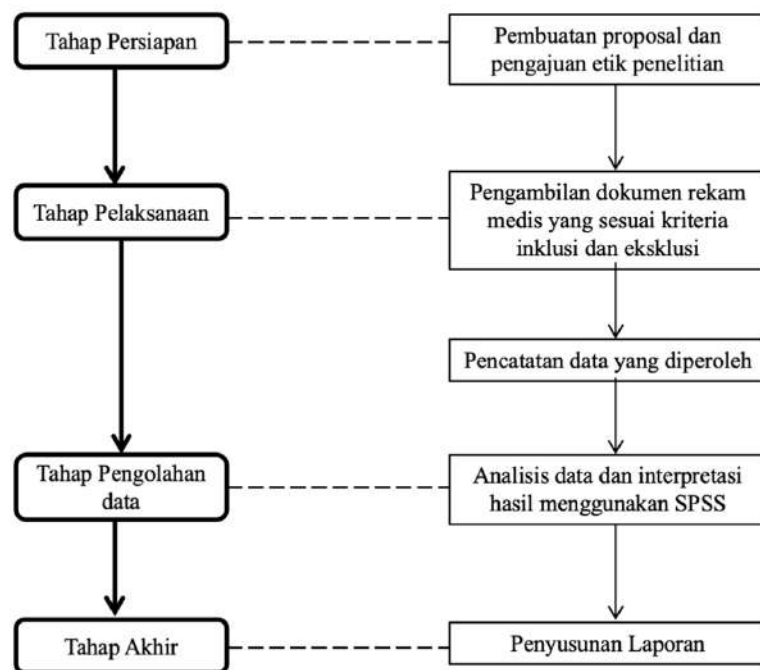
4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian : Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya
Waktu penelitian : Oktober 2021 – Juni 2022

4.6 Prosedur Penelitian

Data pada penelitian ini didapatkan melalui dokumen rekam medik pasien rawat inap COVID-19 yang memiliki riwayat penyakit diabetes melitus di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Juni 2020 hingga Juni 2021. Kemudian data dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan sebelumnya. Adapun data yang diperlukan meliputi : nama, usia, jenis kelamin, Riwayat diabetes, kadar gula darah awal, lama perawatan, riwayat penyakit penyerta. Data yang telah dikumpulkan kemudian diolah menggunakan aplikasi SPSS untuk mengetahui hubungan antar variabel yang diteliti.

4.7 Kerangka Operasional Penelitian



Gambar 4.1 Kerangka Operasional

4.8 Pengolahan dan Analisis Data

4.8.1 Pengolahan data

Data yang diperoleh dari proses pengumpulan data akan diubah menjadi bentuk tabel. Selanjutnya data akan diolah menggunakan program statistik computer. Proses pengolahan data menggunakan program terdiri dari beberapa Langkah :

1. *Editing*, memastikan apakah isian data sudah lengkap.
2. *Coding*, mengonversikan (menerjemahkan) data yang dikumpulkan ke dalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis.
3. *Entry*, memasukkan data yang diperoleh ke dalam lembar kerja computer untuk mempermudah pengolahan data.
4. *Cleaning*, menghilangkan data yang tidak diperlukan.

4.8.2 Analisis Data

Analisis statistika untuk mengolah data yang diperoleh dalam penelitian ini dilakukan dengan program statistik SPSS menggunakan analisis *multiple linear regrestion*. Analisis hubungan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita DM yang dirawat dengan COVID-19 dilakukan dengan metode *multiple linear regression* dengan variabel-variabelnya yaitu kadar gula darah awal sebagai variabel independen dengan skala ukur ratio, lama perawatan sebagai variabel dependen dengan skala ukur ratio, serta komorbiditas dan derajat keparahan COVID-19 sebagai variabel moderasi dengan skala ukur nominal, sehingga analisis yang dilakukan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan menggunakan seluru angka, tanpa diklasifikasikan terlebih dahulu.

Melalui analisis ini, dapat ditentukan koefisien korelasi dengan mencari hubungan variabel independen (X) dan variabel dependen (Y) yang dipengaruhi oleh variabel moderasi(X_n) pada data berupa skala rasio.

$$Y = a + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_n X_n$$

Keterangan :

Y = Variabel dependen

X = Variabel independen

a = Konstanta

b = Koefisien regresi (nilai peningkatan atau penurunan)

4.9 Aspek Etik Penelitian

Penelitian ini mengajukan perizinan kelayakan etik penelitian kepada pihak terkait ke RSUD Dr. Soetomo. Masalah etika yang harus diperhatikan antara lain :

1. *Initial name* (nama diinisialkan)

Nama yang memberi informasi dalam penelitian ini akan diinisialkan atau coding dalam analisis data untuk menghormati privasi subjek penelitian.

2. *Confidentiality* (kerahasiaan)

Informasi yang telah dikumpulkan akan dirahasiakan oleh peneliti, hanya kelompok data tertentu yang akan dilaporkan dalam hasil penelitian.

BAB V

HASIL DAN ANALISIS

Penelitian ini memiliki populasi pasien COVID-19 yang menderita diabetes periode Juni 2020 – Juni 2021 di RSUD Dr. Soetomo sebesar 746 sampel, dimana subjek penelitian yang keluar dari rumah sakit dalam keadaan meninggal sejumlah 301 subjek (40,3%). Total sampel yang merupakan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 dan pulang dalam keadaan hidup sebanyak 445 sampel (59,7%). Dari total tersebut, diambil 186 sampel yang memenuhi kriteria inklusi penelitian ini.

5.1 Karakteristik dan Distribusi Subjek Penelitian

Tabel 5.1 Karakteristik dan Distribusi Subjek Penelitian

Variabel	Kategori	Frekuensi (n=186)	Mean $\pm$ SD	Persentase
Usia (tahun)	21 – 40	23	34,65 $\pm$ 3,94	12,37%
	41 – 60	114	49,11 $\pm$ 4,64	61,29%
	Di atas 60	49	65,78 $\pm$ 5,10	26,34%
Jenis kelamin	Laki-laki	93		50%
	Perempuan	93		50%

Dari tabel 5.1, dapat dilihat bahwa sebagian besar subjek penelitian berada pada rentang usia 41 – 60 tahun sebanyak 114 (61,3%), usia terendah 27 tahun, dan usia tertinggi 80 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, responden berjumlah seimbang dengan perempuan sejumlah 93 (50%) dan laki-laki sejumlah 93 (50%).

5.2 Karakteristik Parameter Gula Darah Awal

Tabel 5.2 Distribusi data parameter gula darah awal subjek penelitian

Gula darah awal (mg/dL)	Frekuensi (n=186)	Mean $\pm$ SD	Persentase
< 140	34	111,62 $\pm$ 19,69	18,28%
140 – 180	26	163,07 $\pm$ 10,27	13,98%
> 180	126	295,75 $\pm$ 83,37	67,74%

Berdasarkan klasifikasi kadar gula darah awal yang sesuai dengan target standar glikemik pasien rawat inap, pada tabel 5.2 mayoritas dari subjek penelitian memiliki gula darah lebih dari 180 mg/dL sejumlah 126 subjek dengan persentase sebesar 67,7%, sedangkan pasien yang memiliki kadar gula darah awal kurang dari 140 mg/dL sebanyak 34 subjek (18,28%) dan yang memiliki kadar gula darah awal 140 – 180 mg/dL sebanyak 26 subjek (13,98%).

5.3 Karakteristik Lama Perawatan

Tabel 5.3 Distribusi data lama perawatan subjek penelitian

Lama Perawatan	Frekuensi (n=186)	Mean $\pm$ SD	Persentase
< 7 hari	5	4,80 $\pm$ 1,30	2,69%
7 – 14 hari	45	10,82 $\pm$ 2,15	24,20%
15 – 21 hari	66	17,48 $\pm$ 1,98	35,48%
> 21 hari	70	29,89 $\pm$ 10,42	37,63%

Berdasarkan tabel 5.3, sebagian besar subjek penelitian dirawat selama lebih dari 21 hari sebanyak 70 subjek (37,63%) dengan rata rata 29,89 hari lama perawatan, diikuti terbanyak kedua dengan subjek yang menjalani rawat inap selama 15 – 21 hari yaitu sebanyak 66 subjek (35,48%). Selain itu, subjek yang menjalani rawat inap selama 7 – 14 hari sebanyak 45 subjek dengan persentase 24,20%, dan yang paling sedikit padahal subjek yang menjalani rawat inap selama kurang dari 7 hari yaitu sebanyak 5 subjek (2,69%).

5.4 Derajat Keparahan COVID-19

Tabel 5.4 Distribusi data derajat keparahan COVID-19 subjek penelitian

Derajat Keparahan COVID-19	Frekuensi (n=186)	Persentase
Sedang	94	50,54%
Berat	85	45,70%
Kritis	7	3,76%

Dari tabel 5.4, dapat dilihat bahwa sebagian besar subjek penelitian mengalami COVID-19 pada tingkat keparahan sedang dengan jumlah 94 (50,54%). Subjek penelitian yang berada pada tingkat keparahan berat terdapat sebanyak 85 subjek (45,70%), sedangkan yang paling sedikit berada pada tingkatan kritis sebanyak 7 subjek (3,76%).

5.5 Karakteristik Komorbiditas

Tabel 5.5 Distribusi data komorbiditas subjek penelitian

Komorbiditas	Frekuensi (n=186)	Persentase
Tidak ada	55	29,57%
Ada	131	70,43%
Hipertensi	64	34,41%
Koagulopati	67	36,02%
Gangguan fungsi ginjal	23	12,37%
Penyakit kardiovaskular	17	9,14%
Penyakit paru kronis	15	8,06%

Berdasarkan tabel 5.5, sebagian besar subjek penelitian memiliki komorbid yaitu sejumlah 131 subjek (70,43%). Selama proses analisis data, 45 dari 131 subjek penelitian yang memiliki komorbid, memiliki lebih dari 1 komorbid sehingga didapatkan bahwa subjek penelitian yang memiliki komorbid hipertensi sejumlah 64 subjek (34,41%), koagulopati 67 subjek (36,02%), gangguan fungsi ginjal 23 subjek (12,37%), penyakit kardiovaskular 17 subjek (9,14%), dan penyakit paru kronis 15 subjek (8,06%).

5.6 Karakteristik Kadar HbA1c

Tabel 5.6 Distribusi data kadar HbA1c subjek penelitian

Kadar HbA1C (%)	Frekuensi (n=186)	Persentase
< 6,5	17	9,14%
≥ 6,5	169	90,86%

Berdasarkan tabel 5.6, sebagian besar pasien memiliki kadar HbA1c lebih dari sama dengan 6,5% sebanyak 169 subjek dengan persentase 90,86%, sedangkan sisanya sebanyak 17 subjek (9,14%) memiliki kadar HbA1c di bawah 6,5%.

5.7 Hubungan Antara Kadar Gula Darah Awal dan Lama Perawatan

5.7.1 Uji Asumsi Klasik

Uji asumsi klasik pada penelitian ini dilakukan dengan 2 metode, yaitu uji normalitas dan uji heteroskedastisitas yang dapat dilihat hasilnya pada tabel 5.7 dan tabel 5.8.

1. Uji Normalitas

Tabel 5.7 Uji *One Sample Kolmogorov-Smirnov*

		<i>Unstandardized Residual</i>
N		186
<i>Normal Parameters^{a,b}</i>	<i>Mean</i>	0E-7
	<i>Std. Deviation</i>	9,55161589
	<i>Absolute</i>	0,090
<i>Most Extreme Differences</i>	<i>Positive</i>	0,090
	<i>Negative</i>	-0,068
<i>Kolmogorov-Smirnov Z</i>		1,229
<i>Asymp. Sig. (2-tailed)</i>		0,097

Berdasarkan hasil pengujian pada tabel 5.7, hasil pengujian One Sample Kolmogorov-Smirnov Test menghasilkan *asymptotic significance* lebih dari sama dengan 0,05 ($0,097 \geq 0,05$). Berdasarkan hasil tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa model regresi telah memenuhi asumsi kenormalan.

2. Uji Heteroskedastisitas

Tabel 5.8 Uji Heteroskedastisitas

Model	T	Sig.
(Constant)	-1,291	0,198
1 Gula darah awal (GDA)	1,561	0,120
GDA dengan Komorbid	-1,626	0,106
GDA dengan Derajat keparahan	-1,011	0,313

Berdasarkan hasil uji Heteroskedastisitas atau uji Glejser di atas, diperoleh nilai signifikansi semua variabel lebih besar dari 0,05 ($0,120 > 0,05$; $0,106 > 0,05$; $0,313 > 0,05$). Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa model regresi tidak mengandung heteroskedastisitas.

5.7.2 Analisis Hubungan Antara Kadar Gula darah Awal dan Lama Perawatan disertai Pengaruh dari Komorbiditas dan Derajat Keparahan COVID-19

Analisis hubungan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita DM yang dirawat dengan COVID-19 dilakukan dengan metode *multiple linear regression* dengan hasil yang dapat di lihat pada tabel 5.9, tabel 5.10, dan tabel 5.11.

1. Analisis Koefisiensi Determinasi

Tabel 5.9 Analisis Koefisiensi Determinasi

<i>Model</i>	<i>R</i>	<i>R Square</i>	<i>Adjusted R Square</i>
1	0.399	0.159	0.136

Hasil analisis koefisien determinasi pada tabel 5.9 menunjukkan bahwa hubungan antara kadar gula darah awal, komorbiditas, derajat keparahan COVID-19, dan lama perawatan dalam penelitian ini (nilai R) memiliki nilai sebesar 39,9% dimana nilai sisanya sebesar 60,1% hubungan dalam penelitian ini disebabkan oleh variabel di luar penelitian. Pada tabel 5.9 juga

menunjukkan bahwa nilai *R square* yang merepresentasikan sebagai nilai pengaruh antara variabel dependen, independen, dan moderasi sebesar 15,9%, dimana nilai sisanya yang merupakan representasi dari pengaruh dari variabel diluar penelitian sebesar 84,1%.

2. Analisis Simultan

Analisis simultan atau Uji F dilakukan untuk melihat ada tidaknya pengaruh variabel-variabel bebas (gula darah awal, komorbid, dan derajat keparahan) terhadap variabel terikat (lama perawatan) secara bersama-sama. Hasil dari analisis simultan dapat dilihat pada tabel 5.10.

Tabel 5.10 Analisis Simultan			
<i>Model</i>		F	Sig.
1	<i>Regression</i>	6,810	0,000
	<i>Residual</i>		
	<i>Total</i>		

Berdasarkan tabel di atas, uji analisis simultan ANOVA menghasilkan signifikansi kurang dari 0,05 ($0 < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa H_0 ditolak dan H_1 diterima. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa kadar gula darah awal, komorbiditas, serta derajat keparahan COVID-19 berpengaruh terhadap lama perawatan.

3. Analisis Uji t

Analisis uji t dilakukan untuk melihat ada tidaknya pengaruh masing – masing variabel bebas (gula darah awal, komorbid, dan derajat keparahan) terhadap variabel terikat (lama perawatan) secara parsial. Hasil dari analisis uji t dapat dilihat pada tabel 5.11.

Tabel 5.11 Analisis Uji t

		<i>Unstandardized Coefficients</i>		
Variabel		B	t	Sig.
1	(Constant)	-5,507	-0,679	0,498
	GDA	0,068	2,125	0,035
	Komorbidity	7,457	1,707	0,090
	Derajat keparahan	9,658	2,966	0,003

Dependent Variable: lama perawatan

Pada uji analisis Uji t, pernyataan (H_1) diterima apabila didapatkan hasil signifikansi kurang dari sama dengan 0,05. Berdasarkan pernyataan tersebut didapatkan hasil :

a) Nilai signifikansi variabel gula darah awal sebesar 0,35 lebih kecil dari 0,05. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa kadar gula darah awal berpengaruh positif terhadap lama perawatan.

- Berdasarkan rumus uji regresi linear berganda, didapatkan persamaan pada penelitian ini :

$$Y = -5,507 + 0,068 X_1 + 7,457 X_2 + 9,658 X_3 - 0,033 X_4 - 0,013 X_5$$

Dari rumus di atas, dengan memasukkan nilai 14 ke dalam Y (durasi isolasi pasien COVID-19) dan variabel moderasi dianggap konstan ($X_2, X_3, X_4, X_5 = 0$), maka didapatkan nilai X_1 (kadar gula darah awal) sebesar 287 mg/dL. Dengan kata lain kadar gula darah ≥ 287 mg/dL dapat meningkatkan lama perawatan pasien lebih dari lama perawatan idealnya.

b) Nilai signifikansi variabel komorbiditas sebesar 0.090 lebih besar dari 0,05. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa komorbiditas tidak memberikan pengaruh terhadap lama perawatan.

- c) Nilai signifikansi variabel derajat keparahan sebesar 0,003 lebih kecil dari 0,05. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa derajat keparahan COVID-19 berpengaruh positif terhadap lama perawatan.

Berdasarkan tabel 5.11, nilai *unstandardized coefficient* B dari variabel kadar gula darah awal sebesar 0,068 yang berarti kadar gula darah awal memberikan pengaruh sebesar 14,71 kali dari lama perawatan.

5.8 Analisis Pengaruh Kadar HbA1c Terhadap Hubungan Antara Kadar Gula Darah Awal dan Lama Perawatan Penderita DM yang Dirawat dengan COVID-19

Analisis pengaruh kadar HbA1c terhadap hubungan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita DM yang dirawat dengan COVID-19 dilakukan dengan metode *multiple linear regression* dengan hasil berupa tabel analisis simultan yang dapat di lihat pada tabel 5.12.

Tabel 5.12 Analisis Simultan Pengaruh Kadar HbA1c

Model		F	Sig.
1	Regression	0,183	0,908 ^b
	Residual		
	Total		

Berdasarkan tabel di atas, uji analisis simultan ANOVA menghasilkan signifikansi lebih dari 0,05 ($0,908 > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa H_1 ditolak. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa kadar HbA1c tidak berpengaruh terhadap hubungan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subjek Penelitian

6.1.1 Jenis Kelamin Penderita DM yang dirawat dengan COVID-19

Dari 186 sampel yang diambil dalam penelitian ini, didapatkan hasil penderita diabetes melitus yang mengalami COVID-19 sama banyaknya antara pasien dengan jenis kelamin laki-laki maupun perempuan (93 laki-laki dan 93 perempuan ; masing-masing dengan persentase 50%). Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Wang *et al.* (2020) yang menunjukkan bahwa mayoritas penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 berjenis kelamin laki-laki dengan persentase 75%. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Wargny *et al.* (2021) dengan judul '*Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: update results from the nationwide CORONADO study*' menyatakan bahwa populasi laki-laki lebih banyak pada penderita diabetes melitus yang mengalami COVID-19. Hal ini diperkuat dengan pernyataan dalam penelitian yang dilakukan oleh Lim *et al.* (2020) bahwa laki-laki lebih berisiko terkena COVID-19 serta lebih berisiko mengalami kondisi yang lebih parah.

6.1.2 Usia Penderita DM yang dirawat dengan COVID-19

Dalam penelitian ini seluruh sampel dibagi menjadi 3 rentang usia, yaitu 21 – 40 tahun, 41 – 60 tahun, dan di atas 60 tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penderita diabetes melitus yang mengalami COVID-19 dan pulang dalam keadaan hidup terbanyak pada rentang usia 41 – 60 tahun dengan rata-rata usia 49,11 tahun (SD 4,64). Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh McGurnaghan *et al.* (2021) yang menyatakan bahwa jumlah pasien DM yang

dirawat dengan COVID-19 dengan usia di bawah 50 tahun hanya sebesar 30 pasien dari total 1082 (2,8%). Sedangkan mayoritas pasien DM yang dirawat dengan COVID-19 berusia di atas 60 tahun dengan persentase 89,9%. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Smati *et al.* (2022) dengan judul '*COVID-19 and Diabetes Outcomes: Rationale for and Updates from the CORONADO Study*' menyatakan bahwa risiko kematian diabetes dengan COVID-19 meningkat pada rentang usia diatas 60 tahun. Hal ini mendukung interpretasi distribusi data usia dalam penelitian ini. Dengan tingginya mortalitas penderita DM dengan COVID-19 pada usia lebih dari 60 tahun, maka dalam penelitian ini tidak banyak didapatkan subjek yang berusia di atas 60 tahun yang pulang dalam keadaan hidup.

6.1.3 Mortalitas Penderita DM yang dirawat dengan COVID-19

Dari total sampel penelitian sebelum dilakukan seleksi sesuai dengan kriteria inklusi, didapatkan data bahwa 301 dari 746 pasien diabetes yang menderita COVID-19 periode Juni 2020 – Juni 2021 di RSUD Dr. Soetomo meninggal (CFR 40,3%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wulandari *et al.* (2022) di Jakarta yang menyebutkan bahwa *Case Fatality Rate* (CFR) dari pasien diabetes melitus yang menderita diabetes sebesar 20%, lebih tinggi dibanding CFR COVID-19 tanpa komorbid diabetes (CFR 2%). Selain itu, Harbuwono *et al.* (2021) dalam penelitiannya yang berjudul '*Impact of diabetes melitus on COVID-19 clinical symptoms and mortality: Jakarta's COVID-19 epidemiological registry*' menyatakan bahwa diabetes melitus berkaitan erat dengan peningkatan mortalitas COVID-19.

6.2 Hubungan Antara Kadar Gula Darah Awal dan Lama Perawatan Penderita Diabetes Melitus yang Dirawat dengan COVID-19

Hasil analisis regresi linear berganda menunjukkan adanya hubungan signifikan antara kadar gula darah awal dengan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19, yaitu semakin tinggi kadar gula darah awal saat pasien dirawat, maka semakin lama waktu rawat inapnya. Hasil yang didapat dari penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Bode *et al.* (2020) yang menyatakan bahwa pasien COVID-19 dengan diabetes atau dengan kadar gula darah tinggi yang dirawat di rumah sakit dan pulang dengan keadaan hidup lama perawatannya lebih lama dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki diabetes atau kadar gula darah yang tinggi. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Soliman *et al.* (2020) juga menemukan hasil bahwa pasien diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 mengalami kondisi yang lebih parah dan menjalani perawatan di rumah sakit lebih lama.

Dalam penelitian lain, Ichsan *et al.* (2022) mengatakan bahwa pada penderita diabetes melitus terjadi penghambatan kemotaksis neutrophil, penurunan kemampuan intracellular killing, fagositosis, dan gangguan imunitas adaptif yang ditandai dengan lambatnya aktivasi Th-1 cell mediated immunity. Infeksi virus SARS-CoV-2 pada penderita diabetes melitus juga menyebabkan penurunan jumlah sel CD4⁺ dan CD8⁺, namun dengan jumlah sitokin proinflamasi yang meningkat. Oleh karena kondisi tersebut, pada penderita diabetes melitus terjadi delayed activation dari sel Th1/Th17 dan penurunan respon terhadap virus sehingga menurunkan kemampuan viral clearance yang membuat penderita diabetes melitus

yang dirawat dengan COVID-19 cenderung memiliki durasi perawatan yang lebih lama dan cenderung beresiko berkembang menjadi lebih berat.

6.2.1 Pengaruh Kadar HbA1c Terhadap Hubungan Antara Kadar Gula Darah Awal dan Lama Perawatan Penderita Diabetes Melitus yang Dirawat dengan COVID-19

Hasil analisis regresi linear berganda menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh dari kadar HbA1c dengan hubungan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19. Hasil yang didapat dari penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Schlesinger *et al.* (2021) yang menyebutkan bahwa tidak ada keterkaitan dan pengaruh dari kadar HbA1c terhadap keparahan COVID-19 maupun risiko mortalitas COVID-19. Penelitian lain yang dilakukan oleh Lippi *et al.* (2020) yang menyatakan bahwa pasien COVID-19 dengan kadar gula darah awal yang tinggi saat masuk rumah sakit tanpa riwayat DM memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien yang memiliki riwayat DM. Sedangkan pada pasien DM kadar gula darah awal yang tinggi merupakan faktor risiko yang lebih signifikan dibandingkan HbA1c yang hanya mencerminkan homeostasis gula selama 2 – 4 bulan sebelumnya.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini telah diusahakan dan dilaksanakan sesuai dengan prosedur ilmiah, namun demikian masih memiliki keterbatasan yaitu:

1. Faktor yang memengaruhi lama perawatan pada penelitian ini hanya terdiri dari tiga variabel, yaitu kadar gula darah awal, komorbiditas, dan derajat keparahan

COVID-19, sedangkan banyak faktor lain yang dapat memengaruhi lama seorang pasien menjalani rawat inap.

2. Salah satu variabel moderasi dalam penelitian ini, yaitu komorbiditas hanya disebutkan ada atau tidaknya saja, tidak dilakukan perincian tiap sampel memiliki 1 atau lebih penyakit komorbid.
3. Adanya keterbatasan penelitian dalam menentukan data yang diambil merupakan data pasien rujukan atau bukan.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, kesimpulan yang dapat diambil mengenai hubungan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 adalah sebagai berikut :

1. Pasien penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo mayoritas berusia 41 – 60 tahun dan jumlahnya sama baik laki-laki maupun perempuan.
2. Pasien penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo terbanyak memiliki kadar gula darah awal di atas 180 mg/dL.
3. Pasien penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo mayoritas menjalani rawat inap di rumah sakit selama lebih dari 21 hari.
4. Mayoritas penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo memiliki komorbid, diantaranya penyakit kardiovaskuler, penyakit paru kronis, gangguan fungsi ginjal, serta yang terbanyak dimiliki adalah hipertensi dan koagulopati.
5. Penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo dan pulang dari rumah sakit dalam keadaan hidup terbanyak dalam kondisi derajat sedang, sedangkan yang meninggal terbanyak dalam kondisi derajat berat selama dirawat di rumah sakit.

6. Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar gula darah awal dan lama perawatan penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo, yaitu semakin tinggi kadar gula darah awal semakin lama masa perawatan pasien tersebut.

7.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan didapatkan saran dari penulis, diantaranya adalah :

1. Dapat dilakukan penelitian lanjutan dengan melakukan klasifikasi antara pasien rujukan dan pasien asli rumah sakit.
2. Dapat dilakukan penelitian lanjutan terkait luaran dari penderita diabetes melitus yang dirawat dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo diklasifikasikan sesuai dengan komorbid yang dimiliki penderita.

DAFTAR PUSTAKA

- Alkundi, A, Mahmoud, I, Musa, A, Naveed, S, & Alshawwaf, M, 2020, 'Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: A retrospective single centre study.', *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 165, p. 108263, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108263.
- American Diabetes Association, 2020, 'Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020*', *Diabetes Care*, (Suppl 1):S14-S31.
- Arroyo, C, Hu, FB, Ryan, LM, Kawachi, I, Colditz, GA, Speizer, FE, & Manson, J, 2004, 'Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women.', *Diabetes Care*, vol. 27, no. 1, pp. 129–133, doi: 10.2337/diacare.27.1.129.
- Bode, B, Garrett, V, Messler, J, McFarland, R, Crowe, J, Booth, R, & Klonoff, DC, 2020, 'Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States', *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 14, no. 4, pp. 813–821, doi: 10.1177/1932296820924469.
- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al, 2020, Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19), *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL), Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/?report=classic>
- Centers for Disease Control and Prevention, 2020, 'National Diabetes Statistic Reports: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2020', *Centers for Disease Control and Prevention*, Retrieved from <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>.
- Chen, Y, Yang, D, Cheng, B, Chen, J, Peng, A, Yang, C, Liu, C, Xiong, M, Deng, A, Zhang, Y, Zheng, L, & Huang, K, 2020, 'Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Diabetes and COVID-19 in Association with Glucose-Lowering Medication', *Diabetes Care*, vol. 43, no. 7, pp. 1399–1407, doi: 10.2337/dc20-0660.
- Connors, JM & Levy, JH, 2020, 'COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation.', *Blood*, vol. 135, no. 23, pp. 2033–2040, doi: 10.1182/blood.2020006000.
- de Abajo, FJ, Rodríguez-Martín, S, Lerma, V, Mejía-Abril, G, Aguilar, M, García-Luque, A, Laredo, L, Laosa, O, Centeno-Soto, GA, Ángeles Gálvez, M, Puerro, M, González-Rojano, E, Pedraza, L, de Pablo, I, Abad-Santos, F, Rodríguez-Mañas, L, Gil, M, Tobías, A, Rodríguez-Miguel, A, & Rodríguez-Puyol, D, 2020, 'Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study.', *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10238, pp. 1705–1714, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8.

- Deshpande, AD, Harris-Hayes, M, & Schootman, M, 2008, 'Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications', *Physical Therapy*, vol. 88, no. 11, pp. 1254–1264, doi: 10.2522/ptj.20080020.
- Egede, LE & Dagogo-Jack, S, 2005, 'Epidemiology of type 2 diabetes: focus on ethnic minorities.', *The Medical Clinics of North America*, vol. 89, no. 5, pp. 949–75, viii, doi: 10.1016/j.mcna.2005.03.004.
- Ejaz, H, Alsrhani, A, Zafar, A, Javed, H, Junaid, K, Abdalla, AE, Abosalif, KOA, Ahmed, Z, & Younas, S, 2020, 'COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients', *Journal of Infection and Public Health*, vol. 13, no. 12, pp. 1833–1839, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>.
- Erener, S, 2020, 'Diabetes, infection risk and COVID-19', *Molecular Metabolism*, vol. 39, p. 101044, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101044>.
- European Centre for Disease Prevention and Control, 2020, 'European Center for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update', *European Center for Disease Prevention and Control*, vol. 2019, no. March, p. 31, Retrieved from <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>.
- Eyth E, Naik R. 2022. Hemoglobin A1C. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549816/>
- Forbes, JM & Cooper, ME, 2013, 'Mechanisms of diabetic complications.', *Physiological Reviews*, vol. 93, no. 1, pp. 137–188, doi: 10.1152/physrev.00045.2011.
- Fox, C., Kilvert, A, 2010, 'Bersahabat dengan Diabetes Tipe 2', *Penebar Plus*, Retrieved from <https://books.google.co.id/books?id=mdWlZUSnQLIC&printsec=frontcover&hl=id#v=onepage&q&f=false>
- Gilstrap, L. G., Chernew, M. E., Nguyen, C. A., Alam, S., Bai, B., McWilliams, J. M., Landon, B. E., & Landrum, M. B. (2019). Association Between Clinical Practice Group Adherence to Quality Measures and Adverse Outcomes Among Adult Patients With Diabetes. *JAMA network open*, 2(8), e199139. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.9139>
- Goyal R, Jialal I., 2020, Diabetes Melitus Type 2, *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL), Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
- Gurung P, Jialal I., 2020, Plasma Glucose, *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL), Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541081/>

- Hair *et al.*, 1998, *Multivariate Data Analysis*, Fifth Edition, Prentice Hall, Upper Saddle River : New Jersey.
- Hantzidiamantis, PJ & Lappin, SL, 2020, Physiology, Glucose, **StatPearls Publishing**, Treasure Island (FL), SUNY Upstate Medical University, Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/31424785>.
- Harbuwono DS, Handayani DOTL, Wahyuningsih ES, Supraptowati N, Ananda, Kurniawan F, Wafa S, Kristanti M, Pantoro NI, Sinto R, Kurniawan H, Rebekka, Tahapary DL., 2021, Impact of diabetes melitus on COVID-19 clinical symptoms and mortality: Jakarta's COVID-19 epidemiological registry. *Prim Care Diabetes*. 2022 Feb;16(1):65-68. doi: 10.1016/j.pcd.2021.11.002.
- Hoffmann, M, Kleine-Weber, H, Schroeder, S, Krüger, N, Herrler, T, Erichsen, S, Schiergens, TS, Herrler, G, Wu, N-H, Nitsche, A, Müller, MA, Drosten, C, & Pöhlmann, S, 2020, 'SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.', **Cell**, vol. 181, no. 2, pp. 271-280.e8, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Holman, N, Knighton, P, Kar, P, O'Keefe, J, Curley, M, Weaver, A, Barron, E, Bakhai, C, Khunti, K, Wareham, NJ, Sattar, N, Young, B, & Valabhji, J, 2020, 'Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study', **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, vol. 8, no. 10, pp. 823–833, doi: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0.
- Holt, R. and Hanley, N., 2012, 'Essential Endocrinology and Diabetes 6th ed.', **John Wiley & Sons**, pp.257-310.
- Hussain, A, Bhowmik, B, & do Vale Moreira, NC, 2020, 'COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress', **Diabetes Research and Clinical Practice**, vol. 162, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
- Ichsan, MN, Kusadhiani, I, & Latuconsina, VZ, 2022, 'Hubungan Komorbid Dengan Durasi Perawatan Pasien Covid-19 Pada Rs Bayangkara Dan Rs Tk. Ii Prof. Dr. Ja. Latumeten Di Kota Ambon Tahun 2020', **Molucca Medica**, vol. 15, no. 1, pp. 29–40, doi: 10.30598/molmed.2022.v15.i1.29.
- International Diabetes Federation, 2019, IDF Diabetes Atlas 8th ed., **International Diabetes Federation**, Retrieved from <http://www.diabetesatlas.org>
- Jeon, CY, Lokken, RP, Hu, FB, & van Dam, RM, 2007, 'Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review.', **Diabetes Care**, vol. 30, no. 3, pp. 744–752, doi: 10.2337/dc06-1842.
- Jiang, S, Hillyer, C, & Du, L, 2020, 'Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses: (Trends in Immunology 41, 355-359; 2020).', **Trends in Immunology**, vol. 41, no. 6, p. 545, doi: 10.1016/j.it.2020.04.008.

- Karslioglu French, E, Donihi, AC, & Korytkowski, MT, 2019, 'Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients.', *BMJ (Clinical Research Ed.)*, vol. 365, p. 11114, doi: 10.1136/bmj.11114.
- KEMENKES RI, 2020, 'Yuk, mengenal apa itu penyakit Diabetes Melitus (DM), *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, Retrieved from <http://www.p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/penyakit-diabetes-melitus/page/4/yuk-mengenal-apa-itu-penyakit-diabetes-melitus-dm>
- Kinney, GL, Black-Shinn, JL, Wan, ES, Make, B, Regan, E, Lutz, S, Soler, X, Silverman, EK, Crapo, J, & Hokanson, JE, 2014, 'Pulmonary function reduction in diabetes with and without chronic obstructive pulmonary disease', *Diabetes Care*, vol. 37, no. 2, pp. 389–395, doi: 10.2337/dc13-1435.
- Klein, BE, Klein, R, Moss, SE, & Cruickshanks, KJ, 1996, 'Parental history of diabetes in a population-based study.', *Diabetes Care*, vol. 19, no. 8, pp. 827–830, doi: 10.2337/diacare.19.8.827.
- Knapp, S, 2013, 'Diabetes and infection: Is there a link? - A mini-review', *Gerontology*, vol. 59, no. 2, pp. 99–104, doi: 10.1159/000345107.
- Kordzadeh-Kermani, E, Khalili, H, & Karimzadeh, I, 2020, 'Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19)', *Future Microbiology*, vol. 15, no. 13, pp. 1287–1305, doi: 10.2217/fmb-2020-0110.
- Lim, S, Bae, JH, Kwon, H-S, & Nauck, MA, 2021, 'COVID-19 and diabetes melitus: from pathophysiology to clinical management', *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 17, no. 1, pp. 11–30, doi: 10.1038/s41574-020-00435-4.
- Lim, S, Bae, JH, Kwon, H-S, & Nauck, MA, 2021, 'COVID-19 and diabetes melitus: from pathophysiology to clinical management', *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 17, no. 1, pp. 11–30, doi: 10.1038/s41574-020-00435-4.
- Lippi, G, Sanchis-Gomar, F, & Henry, BM, 2021, 'Response to: Is newly diagnosed diabetes a stronger risk factor than pre-existing diabetes for COVID-19 severity?', *Journal of Diabetes*, vol. 13, no. 2, pp. 179–180, doi: 10.1111/1753-0407.13127.
- Lippi, G, South, AM, & Henry, BM, 2020, 'Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19).', *Annals of Clinical Biochemistry*, vol. 57, no. 3, pp. 262–265, doi: 10.1177/0004563220922255.
- Liu, F, Long, X, Zhang, B, Zhang, W, Chen, X, & Zhang, Z, 2020, 'ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection.', *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, vol. 18, no. 9, pp. 2128-2130.e2, doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.

- Logette, E, Lorin, C, Favreau, C, Oshurko, E, Coggan, JS, Casalegno, F, Sy, F, Monney, C, Bertschy, M, Delattre, E, Fonta, P-A, Krepl, J, Schmidt, S, Keller, D, Kerrien, S, Scantamburlo, E, Kaufmann, A-K, & Markram, H, 2021, 'Elevated Blood Glucose Levels as a Primary Risk Factor for the Severity of COVID-19', *MedRxiv*, p. 2021.04.29.21256294, Retrieved from <https://doi.org/10.1101/2021.04.29.21256294>.
- Lucier J, Weinstock RS. Diabetes Melitus Type 1, 2021, *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL), Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>
- Mao, L, Jin, H, Wang, M, Hu, Y, Chen, S, He, Q, Chang, J, Hong, C, Zhou, Y, Wang, D, Miao, X, Li, Y, & Hu, B, 2020, 'Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.', *JAMA Neurology*, vol. 77, no. 6, pp. 683–690, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Marik, PE., Bellomo R., 2013, 'Stress hyperglycemia: an essential survival response!', *Critical Care*, Vol. 17, no. 305, Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3672537/pdf/cc12514.pdf>
- Martínez, E, Portillo, N, Lizarralde, E, Grau, G, Vela, A, Rodríguez, A, & Rica, I, 2018, December, 'For Debate: Paediatric T1DM: DKA is Still a Problem.', *Pediatric Endocrinology Reviews : PER*, Israel, doi: 10.17458/per.vol16.2018.mpr.fd.t1dmdka.
- Mathew TK, Tadi P., 2021, Blood Glucose Monitoring, *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL), Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555976/>
- McAbee, GN, Brosgol, Y, Pavlakis, S, Agha, R, & Gaffoor, M, 2020, August, 'Encephalitis Associated with COVID-19 Infection in an 11-Year-Old Child.', *Pediatric Neurology*, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.013.
- Mitrakou A., 2011, 'Kidney: its impact on glucose homeostasis and hormonal regulation', *Diabetes Res Clin Pract*, vol.93, (Suppl 1):S66–72.
- Muniyappa, R & Gubbi, S, 2020, 'COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes melitus', *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, vol. 318, no. 5, pp. E736–E741, doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020.
- Murphy, HR, Steel, SA, Roland, JM, Morris, D, Ball, V, Campbell, PJ, & Temple, RC, 2011, 'Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage.', *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, vol. 28, no. 9, pp. 1060–1067, doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03333.x.
- Notoatmodjo, S, 2002, 'Metodologi penelitian kesehatan', *PT. Rineka Cipta*.

- Norris, T., Razieh, C., Yates, T., Zaccardi, F., Gillies, C. L., Chudasama, Y. V., Rowlands, A., Davies, M. J., McCann, G. P., Banerjee, A., Docherty, A. B., Openshaw, P. J. M., Baillie, J. K., Semple, M. G., Lawson, C. A., & Khunti, K. 2022, Admission Blood Glucose Level and Its Association With Cardiovascular and Renal Complications in Patients Hospitalized With COVID-19. *Diabetes care*, 45(5), 1132–1140. <https://doi.org/10.2337/dc21-1709>
- Palaiodimos, L, Chamorro-Pareja, N, Karamanis, D, Li, W, Zavras, PD, Chang, KM, Mathias, P, & Kokkinidis, DG, 2021, 'Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients', *Hormones*, vol. 20, no. 2, pp. 305–314, doi: 10.1007/s42000-020-00246-2.
- Pan, F, Ye, T, Sun, P, Gui, S, Liang, B, Li, L, Zheng, D, Wang, J, Hesketh, RL, Yang, L, & Zheng, C, 2020, 'Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).', *Radiology*, vol. 295, no. 3, pp. 715–721, doi: 10.1148/radiol.2020200370.
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, & IDAI, 2022, Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 4 Januari 2022, *Pedoman Tatalaksana COVID-19*, Retrieved from <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>.
- PERKENI, 2021, 'Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019', *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*, pp. 1–117.
- Polonsky, WH & Henry, RR, 2016, 'Poor medication adherence in type 2 diabetes: Recognizing the scope of the problem and its key contributors', *Patient Preference and Adherence*, vol. 10, pp. 1299–1306, doi: 10.2147/PPA.S106821.
- Rajaei, E, Jalali, MT, Shahrabi, S, Asnafi, AA, & Pezeshki, SMS, 2019, 'HLAs in Autoimmune Diseases: Dependable Diagnostic Biomarkers?', *Current Rheumatology Reviews*, vol. 15, no. 4, pp. 269–276, doi: 10.2174/1573397115666190115143226.
- Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, & Ogino M, 2020, 'Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland Stuart. *Lancet Diabetes Endocrinology* [revista en Internet] 2021 [acceso 20 de noviembre de 2021]; 9(2): 82-93.', *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, no. January, Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832778/>.
- Ranucci, M, Ballotta, A, Di Dedda, U, Bayshnikova, E, Dei Poli, M, Resta, M, Falco, M, Albano, G, & Menicanti, L, 2020, 'The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome.', *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, vol. 18, no. 7, pp. 1747–1751, doi: 10.1111/jth.14854.
- Rauf, A, Abu-Izneid, T, Olatunde, A, Ahmed Khalil, A, Alhumaydhi, FA, Tufail, T, Shariati, MA, Rebezov, M, Almarhoon, ZM, Mabkhot, YN, Alsayari, A, & Rengasamy, KRR, 2020, 'COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Etiology,

Conventional and Non-Conventional Therapies’, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, doi: 10.3390/ijerph17218155.

Richardson, S, Hirsch, JS, Narasimhan, M, Crawford, JM, McGinn, T, Davidson, KW, & Consortium, and the NC-19 R, 2020, ‘Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area’, *JAMA*, vol. 323, no. 20, pp. 2052–2059, doi: 10.1001/jama.2020.6775.

Roeroe, PAL, Sedli, BP, & Umboh, O, 2021, ‘Faktor Risiko Terjadinya Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2’, *E-CliniC*, vol. 9, no. 1, pp. 154–160, doi: 10.35790/eci.v9i1.32301.

RSUD Dr. Soetomo Surabaya, 2020, ‘Mimbar : Demi Jantung Sehat’, *RSUD Dr. Soetomo – FK UNAIR*, vol. 24, no. 1.

Rubino, F, Amiel, SA, Zimmet, P, Alberti, G, Bornstein, S, Eckel, RH, Mingrone, G, Boehm, B, Cooper, ME, Chai, Z, Del Prato, S, Ji, L, Hopkins, D, Herman, WH, Khunti, K, Mbanya, J-C, & Renard, E, 2020, August, ‘New-Onset Diabetes in Covid-19.’, *The New England Journal of Medicine*, doi: 10.1056/NEJMc2018688.

Sapra A, Bhandari P., 2021, Diabetes Melitus, *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL), Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>

Sardu, C, D’Onofrio, N, Balestrieri, ML, Barbieri, M, Rizzo, MR, Messina, V, Maggi, P, Coppola, N, Paolisso, G, & Marfella, R, 2020, ‘Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control?’, *Diabetes Care*, vol. 43, no. 7, pp. 1408–1415, doi: 10.2337/dc20-0723.

Schlesinger, S, Neuenschwander, M, Lang, A, Pafili, K, Kuss, O, Herder, C, & Roden, M, 2021, ‘Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis’, *Diabetologia*, vol. 64, no. 7, pp. 1480–1491, doi: 10.1007/s00125-021-05458-8.

Schroeder, M, Schaumburg, B, Müller, Z, Parplys, A, Jarczak, D, Kloetgen, A, Schneider, B, Peschka, M, Stoll, F, Bai, T, Jacobsen, H, Zickler, M, Stanelle-Bertram, S, de Heer, G, Meinhardt, A, Heeren, J, Aberle, J, McHardy, AC, Schlüter, H, Hiller, J, Peine, S, Kreienbrock, L, Klingel, K, & Kluge, S, 2020, ‘Sex hormone and metabolic dysregulations are associated with critical’, *MedRxiv*, p. 2020.05.07.20073817, Retrieved from <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817>.

Schulz, LO, Bennett, PH, Ravussin, E, Kidd, JR, Kidd, KK, Esparza, J, & Valencia, ME, 2006, ‘Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S.’, *Diabetes Care*, vol. 29, no. 8, pp. 1866–1871, doi: 10.2337/dc06-0138.

Šestan, M, Marinović, S, Kavazović, I, Cekinović, Đ, Wueest, S, Turk Wensveen, T, Brizić, I, Jonjić, S, Konrad, D, Wensveen, FM, & Polić, B, 2018, ‘Virus-Induced

Interferon- γ Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity.’, *Immunity*, vol. 49, no. 1, pp. 164-177.e6, doi: 10.1016/j.immuni.2018.05.005.

- Sladek, R, Rocheleau, G, Rung, J, Dina, C, Shen, L, Serre, D, Boutin, P, Vincent, D, Belisle, A, Hadjadj, S, Balkau, B, Heude, B, Charpentier, G, Hudson, TJ, Montpetit, A, Pshezhetsky, A V, Prentki, M, Posner, BI, Balding, DJ, Meyre, D, Polychronakos, C, & Froguel, P, 2007, ‘A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes.’, *Nature*, vol. 445, no. 7130, pp. 881–885, doi: 10.1038/nature05616.
- Smati, S, Tramunt, B, Wargny, M, Gourdy, P, Hadjadj, S, & Cariou, B, 2022, ‘COVID-19 and Diabetes Outcomes: Rationale for and Updates from the CORONADO Study’, *Current Diabetes Reports*, vol. 22, no. 2, pp. 53–63, doi: 10.1007/s11892-022-01452-5.
- Soliman, A, Nair, AP, Al Masalamani, MS, De Sanctis, V, Abu Khattab, MA, Alsaud, AE, Sasi, S, Ali, EA, Hassan, OA, Iqbal, FM, Nashwan, AJ, Fahad, J, El Madhoun, I, & Yassin, M, 2020, ‘Prevalence, clinical manifestations, and biochemical data of type 2 diabetes melitus versus nondiabetic symptomatic patients with COVID-19: A comparative study’, *Acta Biomedica*, vol. 91, no. 3, pp. 1–9, doi: 10.23750/abm.v91i3.10214.
- Song, W, Gui, M, Wang, X, & Xiang, Y, 2018, ‘Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2.’, *PLoS Pathogens*, vol. 14, no. 8, p. e1007236, doi: 10.1371/journal.ppat.1007236.
- Strodl, E & Kenardy, J, 2006, ‘Psychosocial and non-psychosocial risk factors for the new diagnosis of diabetes in elderly women.’, *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 74, no. 1, pp. 57–65, doi: 10.1016/j.diabres.2006.02.011.
- Suh, S & Park, MK, 2017, ‘Glucocorticoid-Induced Diabetes Melitus: An Important but Overlooked Problem’, *Endocrinol Metab*, vol. 32, no. 2, pp. 180–189, doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.180.
- Susanti, S & Bistara, DN, 2018, ‘Hubungan Pola Makan Dengan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Melitus’, *Jurnal Kesehatan Vokasional*, vol. 3, no. 1, p. 29, doi: 10.22146/jkesvo.34080.
- Wallia, A, Prince, G, Touma, E, El Muayed, M, & Seley, JJ, 2020, ‘Caring for Hospitalized Patients with Diabetes Melitus, Hyperglycemia, and COVID-19: Bridging the Remaining Knowledge Gaps’, *Current Diabetes Reports*, vol. 20, no. 12, p. 77, doi: 10.1007/s11892-020-01366-0.
- Wang, D, Hu, B, Hu, C, Zhu, F, Liu, X, Zhang, J, Wang, B, Xiang, H, Cheng, Z, Xiong, Y, Zhao, Y, Li, Y, Wang, X, & Peng, Z, 2020, ‘Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.’, *JAMA*, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069, doi: 10.1001/jama.2020.1585.

- Wang, F, Yang, Y, Dong, K, Yan, Y, Zhang, S, Ren, H, Yu, X, & Shi, X, 2020, 'Clinical characteristics of 28 patients with diabetes and covid-19 in Wuhan, China', *Endocrine Practice*, vol. 26, no. 6, pp. 668–674, doi: 10.4158/EP-2020-0108.
- Wannamethee, SG, Shaper, AG, Whincup, PH, Lennon, L, & Sattar, N, 2011, 'Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors.', *Archives of Internal Medicine*, vol. 171, no. 5, pp. 404–410, doi: 10.1001/archinternmed.2011.2.
- Wargny, M, Potier, L, Gourdy, P, Pichelin, M, Amadou, C, Benhamou, PY, Bonnet, JB, Bordier, L, Bourron, O, Chaumeil, C, Chevalier, N, Darmon, P, Delenne, B, Demarsy, D, Dumas, M, Dupuy, O, Flaus-Furmaniuk, A, Gautier, JF, Guedj, AM, Jeandidier, N, Larger, E, Le Berre, JP, Lungo, M, Montanier, N, Moulin, P, Plat, F, Rigalleau, V, Robert, R, Seret-Bégué, D, Sérusclat, P, Smati, S, Thébaut, JF, Tramunt, B, Vatie, C, Velayoudom, FL, Vergès, B, Winiszewski, P, Zabulon, A, Gourraud, PA, Roussel, R, Cariou, B, & Hadjadj, S, 2021, 'Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study', *Diabetologia*, vol. 64, no. 4, pp. 778–794, doi: 10.1007/s00125-020-05351-w.
- WHO, 2016, 'Global Report on Diabetes', *World Health Organization*, Retrieved from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=EB60CB44CACD827DABA48941FBB5488B?sequence=1
- WHO, 2020, 'Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)', *The WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019*, vol. 1, no. 16-24 February, pp. 1–40, Retrieved from <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
- WHO, 2021, 'COVID-19 Weekly Epidemiological Update 35', *World Health Organization*, no. December, pp. 1–3, Retrieved from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf.
- WHO, 2021, 'Diabetes', *World Health organization*, Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- WHO, 2021, 'Mean Fasting Blood Glucose', *World Health Organization*, Retrieved from <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/2380>
- Wiersinga, WJ, Rhodes, A, Cheng, AC, Peacock, SJ, & Prescott, HC, 2020, 'Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review', *JAMA*, vol. 324, no. 8, pp. 782–793, doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- Wu, C, Chen, X, Cai, Y, Xia, J, Zhou, X, Xu, S, Huang, H, Zhang, L, Zhou, X, Du, C, Zhang, Y, Song, J, Wang, S, Chao, Y, Yang, Z, Xu, J, Zhou, X, Chen, D, Xiong, W, Xu, L, Zhou, F, Jiang, J, Bai, C, Zheng, J, & Song, Y, 2020, 'Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients

- With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.’, *JAMA Internal Medicine*, vol. 180, no. 7, pp. 934–943, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Wulandari, EW, Rotnoatmodjo, S, & Salama, N, 2022, ‘Diabetes Melitus and Mortality among COVID-19 Patients in Jakarta, March-August 2020’, *Kesmas: Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, vol. 17, no. 2, pp. 157–164, doi: 10.21109/kesmas.v17i2.5815.
- Xiong, T-Y, Redwood, S, Prendergast, B, & Chen, M, 2020, ‘Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications.’, *European Heart Journal*, vol. 41, no. 19, pp. 1798–1800, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
- Xu, H, Zhong, L, Deng, J, Peng, J, Dan, H, Zeng, X, Li, T, & Chen, Q, 2020, ‘High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa.’, *International Journal of Oral Science*, vol. 12, no. 1, p. 8, doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
- Xu, Z, Shi, L, Wang, Y, Zhang, J, Huang, L, Zhang, C, Liu, S, Zhao, P, Liu, H, Zhu, L, Tai, Y, Bai, C, Gao, T, Song, J, Xia, P, Dong, J, Zhao, J, & Wang, F-S, 2020, April, ‘Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome.’, *The Lancet. Respiratory Medicine*, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Xue, X, Ma, J, Zhao, Y, Zhao, A, Liu, X, Guo, W, Yan, F, Wang, Z, Guo, Y, & Fan, M, 2020, ‘Correlation between hypophosphatemia and the severity of Corona Virus Disease 2019 patients’, doi: 10.1101/2020.03.27.20040816.
- Yamazaki, D, Hitomi, H, & Nishiyama, A, 2018, ‘Hypertension with diabetes melitus complications.’, *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, vol. 41, no. 3, pp. 147–156, doi: 10.1038/s41440-017-0008-y.
- Yasuda, K, Miyake, K, Horikawa, Y, Hara, K, Osawa, H, Furuta, H, Hirota, Y, Mori, H, Jonsson, A, Sato, Y, Yamagata, K, Hinokio, Y, Wang, H-Y, Tanahashi, T, Nakamura, N, Oka, Y, Iwasaki, N, Iwamoto, Y, Yamada, Y, Seino, Y, Maegawa, H, Kashiwagi, A, Takeda, J, Maeda, E, Shin, HD, Cho, YM, Park, KS, Lee, HK, Ng, MCY, Ma, RCW, So, W-Y, Chan, JCN, Lyssenko, V, Tuomi, T, Nilsson, P, Groop, L, Kamatani, N, Sekine, A, Nakamura, Y, Yamamoto, K, Yoshida, T, Tokunaga, K, Itakura, M, Makino, H, Nanjo, K, Kadowaki, T, & Kasuga, M, 2008, ‘Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes melitus.’, *Nature Genetics*, vol. 40, no. 9, pp. 1092–1097, doi: 10.1038/ng.207.
- Yoroidaka, A., Kurita, S., & Kita, T., 2022, *HbA1c measurement may save COVID-19 inpatients from overlooked diabetes*, Journal of diabetes investigation, 13(11), 1925–1933, <https://doi.org/10.1111/jdi.13869>
- Zhou, S, Wang, Y, Zhu, T, & Xia, L, 2020, ‘CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China.’, *AJR. American Journal of Roentgenology*, vol. 214, no. 6, pp. 1287–1294, doi: 10.2214/AJR.20.22975.

Zimmet, P, Alberti, KG, & Shaw, J, 2001, 'Global and societal implications of the diabetes epidemic.', *Nature*, vol. 414, no. 6865, pp. 782–787, doi: 10.1038/414782a.

LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Analisis SPSS

1. Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Unstandardized Residual
N		186
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	0E-7
	Std. Deviation	9.55161589
Most Extreme Differences	Absolute	.090
	Positive	.090
	Negative	-.068
Kolmogorov-Smirnov Z		1.229
Asymp. Sig. (2-tailed)		.097

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

2. Uji Heteroskedastisitas

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	-6.653	5.155		-1.291	.198
GDA	.032	.021	.511	1.561	.120
Kormobid	4.263	2.758	.302	1.546	.124
DK	5.771	2.068	.505	2.791	.006
GDA_K	-.017	.011	-.469	-1.626	.106
GDA_DK	-.008	.008	-.271	-1.011	.313

a. Dependent Variable: Abs_Res

1. Analisis Regresi Linear Berganda

Analisis Koefisien Determinasi (R square)

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.352 ^a	.124	.099	9.15386

a. Predictors: (Constant), GDA_DK, Kormobid, DK, GDA_K, GDA

b. Dependent Variable: LP

Analisis Simultan/ Uji F

ANOVA ^a					
Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	2127.776	5	425.555	5.079	.000 ^b
Residual	15082.783	180	83.793		
Total	17210.559	185			

a. Dependent Variable: LP

b. Predictors: (Constant), GDA_DK, Kormobid, DK, GDA_K, GDA

Analisis Uji t

Coefficients ^a					
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 (Constant)	-6.162	8.117		-.759	.449
GDA	.073	.032	.725	2.251	.026
Kormobid	7.756	4.343	.344	1.786	.076
DK	9.827	3.256	.538	3.018	.003
GDA_K	-.035	.017	-.601	-2.117	.036
GDA_DK	-.015	.013	-.289	-1.097	.274

a. Dependent Variable: LP

Lampiran 2 Data Rekam Medis

KADAR GULA DARAH AWAL	LAMA RAWAT INAP	KOMORBID	DERAJAT KEPARAHAN	KADAR HBA1C
254	14	ada	SEDANG	5,3
269	21	ada	SEDANG	11,2
162	10	tidak ada	SEDANG	6,9
290	22	tidak ada	SEDANG	11,1
247	36	ada	SEDANG	11,2
311	19	ada	SEDANG	7,2
535	20	tidak ada	SEDANG	14,6
366	11	ada	SEDANG	8,9
148	18	ada	SEDANG	11,6
178	20	ada	SEDANG	8,0
294	23	ada	SEDANG	10,4
307	15	tidak ada	SEDANG	15,4
166	11	ada	SEDANG	13,0
363	15	ada	SEDANG	9,2
267	15	ada	SEDANG	10,9
115	10	tidak ada	SEDANG	6,7
167	10	tidak ada	SEDANG	10,0
377	7	tidak ada	SEDANG	11,3
332	21	ada	SEDANG	7,3
343	5	ada	SEDANG	9
299	28	ada	SEDANG	10,4
235	10	tidak ada	SEDANG	6,9
111	13	ada	SEDANG	7,1
267	16	ada	SEDANG	9,4
295	6	tidak ada	SEDANG	13,6
293	22	tidak ada	SEDANG	14,5
185	9	tidak ada	SEDANG	8,6
106	25	ada	SEDANG	6,6
247	12	tidak ada	SEDANG	12,9
334	22	ada	SEDANG	11,5
486	24	ada	SEDANG	10,7
282	17	ada	SEDANG	11,5
111	22	ada	SEDANG	6,4
191	12	ada	SEDANG	13,6
193	10	tidak ada	SEDANG	11,2
454	20	ada	SEDANG	9,0
135	12	ada	SEDANG	7,0
174	21	tidak ada	SEDANG	8,5
134	10	ada	SEDANG	9,1
346	11	ada	SEDANG	12,3
309	18	tidak ada	SEDANG	8,1
364	22	tidak ada	SEDANG	14,6
289	18	ada	SEDANG	16,5
226	17	tidak ada	SEDANG	8,3
115	21	tidak ada	SEDANG	8,5
248	4	tidak ada	SEDANG	9,3
265	22	ada	SEDANG	6,3
176	20	ada	SEDANG	7,3
324	26	ada	SEDANG	12,3
126	17	ada	SEDANG	7,1
442	28	ada	SEDANG	5,7
74	24	tidak ada	SEDANG	6,4
233	18	ada	SEDANG	11,2
130	12	ada	SEDANG	6,7

KADAR GULA DARAH AWAL	LAMA RAWAT INAP	KOMORBID	DERAJAT KEPARAHAN	KADAR HBA1C
178	11	ada	SEDANG	9,2
162	24	tidak ada	SEDANG	9,7
93	15	ada	SEDANG	5,7
237	14	ada	SEDANG	7,9
109	22	tidak ada	SEDANG	13,3
274	11	ada	SEDANG	8,0
423	28	ada	SEDANG	11,2
363	26	ada	SEDANG	12,5
283	23	ada	SEDANG	9,7
201	22	ada	SEDANG	7,4
123	11	ada	SEDANG	5,2
462	15	ada	SEDANG	13,4
395	19	ada	SEDANG	8,0
128	28	ada	SEDANG	8,0
144	13	ada	SEDANG	7,1
159	16	ada	SEDANG	8,1
336	15	ada	SEDANG	6,8
182	14	ada	SEDANG	14,3
202	29	tidak ada	SEDANG	10,5
378	15	tidak ada	SEDANG	8,0
243	22	tidak ada	SEDANG	14,3
146	8	ada	SEDANG	7,9
285	14	ada	SEDANG	9,1
119	32	ada	SEDANG	5,4
223	12	tidak ada	SEDANG	10,9
296	8	tidak ada	SEDANG	10,5
337	18	tidak ada	SEDANG	11,7
306	17	tidak ada	SEDANG	8,7
273	9	tidak ada	SEDANG	9,4
187	18	ada	SEDANG	6,9
187	15	tidak ada	SEDANG	8,4
240	16	ada	SEDANG	9,8
112	15	ada	SEDANG	6,4
278	10	ada	SEDANG	12,4
171	15	ada	SEDANG	7,4
188	21	ada	SEDANG	8,4
360	22	tidak ada	SEDANG	10,1
238	51	ada	SEDANG	12,1
108	31	ada	SEDANG	9,7
236	11	ada	SEDANG	6,8
380	22	tidak ada	BERAT	12,7
322	8	ada	BERAT	11,3
160	29	ada	BERAT	6,3
151	16	ada	BERAT	7,0
270	24	ada	BERAT	7,7
252	16	ada	BERAT	14,1
308	18	ada	BERAT	13,2
322	19	tidak ada	BERAT	4,8
234	30	ada	BERAT	7,4
263	26	tidak ada	BERAT	12,6
218	15	ada	BERAT	7,0
241	25	tidak ada	BERAT	10,3
323	25	ada	BERAT	8,0
256	23	tidak ada	BERAT	14,2
384	10	tidak ada	BERAT	13,7

KADAR GULA DARAH AWAL	LAMA RAWAT INAP	KOMORBID	DERAJAT KEPARAHAN	KADAR HBA1C
338	6	ada	BERAT	12,0
242	19	tidak ada	BERAT	5,3
132	27	ada	BERAT	4,9
227	15	tidak ada	BERAT	16,9
370	17	ada	BERAT	15,5
136	7	ada	BERAT	8,5
255	13	ada	BERAT	10,9
278	8	ada	BERAT	13,1
191	13	ada	BERAT	7,9
50	20	ada	BERAT	6,5
265	20	tidak ada	BERAT	12,5
280	18	ada	BERAT	9,9
311	18	ada	BERAT	9,1
458	28	ada	BERAT	9,6
269	30	ada	BERAT	11,6
159	24	tidak ada	BERAT	7,0
336	12	tidak ada	BERAT	11,8
384	27	ada	BERAT	12,2
130	15	ada	BERAT	8,6
293	19	tidak ada	BERAT	9,9
113	27	ada	BERAT	7,0
597	25	ada	BERAT	15,8
110	29	ada	BERAT	8,0
260	18	tidak ada	BERAT	12,5
566	36	ada	BERAT	16,0
385	15	ada	BERAT	13,2
123	35	ada	BERAT	16,5
328	14	ada	BERAT	8,7
167	7	ada	BERAT	12,5
251	22	ada	BERAT	11,4
226	22	tidak ada	BERAT	9,1
93	16	tidak ada	BERAT	6,6
122	19	ada	BERAT	7,5
202	36	tidak ada	BERAT	11,5
83	16	ada	BERAT	7,4
512	39	ada	BERAT	8,0
122	28	ada	BERAT	7,2
284	3	ada	BERAT	7,9
182	38	ada	BERAT	8,5
176	43	ada	BERAT	8,5
191	12	ada	BERAT	14,0
362	28	ada	BERAT	15,0
354	34	ada	BERAT	11,9
163	21	ada	BERAT	14,5
170	19	ada	BERAT	9,8
256	34	ada	BERAT	11,7
454	54	ada	BERAT	9,7
128	17	tidak ada	BERAT	7,5
182	19	ada	BERAT	10,5
161	16	ada	BERAT	8,3
167	31	ada	BERAT	6,7
160	26	ada	BERAT	5,9
75	17	ada	BERAT	8,4
175	26	ada	BERAT	7,9
270	18	ada	BERAT	12,6

KADAR GULA DARAH AWAL	LAMA RAWAT INAP	KOMORBID	DERAJAT KEPARAHAN	KADAR HBA1C
349	19	ada	BERAT	6,1
232	22	tidak ada	BERAT	7,5
337	17	ada	BERAT	13,0
191	15	ada	BERAT	10,3
318	37	tidak ada	BERAT	11,2
120	7	ada	BERAT	6,1
113	15	ada	BERAT	8,0
234	12	tidak ada	BERAT	8,2
313	22	ada	BERAT	11,7
88	12	tidak ada	BERAT	7,4
272	14	ada	BERAT	7,8
193	30	ada	BERAT	7,6
324	24	ada	BERAT	9,8
308	17	ada	BERAT	7,6
254	31	ada	BERAT	7,1
203	18	ada	KRITIS	5,7
209	48	ada	KRITIS	6,0
151	88	tidak ada	KRITIS	6,6
232	51	ada	KRITIS	9,9
189	8	ada	KRITIS	14,4
149	45	tidak ada	KRITIS	14,1
108	35	ada	KRITIS	6,0

Lampiran 3 Surat Kelaikan Etik

PEMERINTAH PROPINSI JAWA TIMUR
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8, Telp. 031-5501071-5501073, Fax. 031-5501164
SURABAYA 60286

SURAT EXEMPTION
(" LETTER OF EXEMPTION ")

Ref. No. : 0747/LOE/301.4.2/I/2022

Judul Protokol Penelitian : HUBUNGAN ANTARA KADAR GULA DARAH AWAL DAN LAMA
PERAWATAN PENDERITA DIABETES MELLITUS YANG DIRAWAT
DENGAN COVID-19
Dokumen yang disetujui : 1128/111/4/XI/2021 (versi: 3)
Tanggal terbit : 6 Januari 2022
Berlaku sampai : 6 Januari 2023
Peneliti Utama : Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, dr., Sp.PD., K-EMD., FINASIM., FACP
Peneliti Lain : 1. Helmia Hasan, dr., Sp.P (K), M.Pd.Ked., FCCP
2. Fathimatuz Zahro
Instalasi/Tempat Penelitian : RSUD Dr. Soetomo

Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr Soetomo menyatakan bahwa dokumen diatas sesuai dengan The Office for Human Research Protections (OHRP) dibawah persyaratan the U.S. Department of Health and Human Services (HHS) Regulasi 45 CFR bagian 46 untuk exempt review.



Prof. Dr. Hendy Hendario dr., SpOG(K)
Ketua Panel I



Dra. Siti Farida SpERS, Apt
Sekretaris Panel I

Lampiran 4 Case Report Form

Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, dr., SpPD, K-EMD, FINASIM, FACP,
 Hubungan antara Kadar Gula Darah Awal dan Lama Perawatan Penderita Diabetes Mellitus yang Dirawat
 dengan COVID-19

Subject Initials		Subject ID		Date:		/		/	
					Month		Day		Year

Demographics

Subject Medical Record Number :

Birthdate : / /
 Month Day Year

Gender: (check one)

- ☐ Male
☐ Female
☐ Unknown or Not Reported

Age: (check one)

- ☐ < 21 Years old
☐ 21 – 60 Years old
☐ > 60 Years old

Other Medical Record Number(s):

Medical Record Number	Hospital/Care Provider (e.g. VA Hospital, Meriter Hospital, EPIC)

Vital Sign Measurements (Standard)

☐ Vital Sign Measurements not performed

Height: inches

☐ Height not measured

Weight: lbs

☐ Weight not measured

Body Mass Index (BMI) :

Time: : (using 24 hour format of hh:mm)

Temperature: Celcius

☐ Temperature not measured

Respiratory Rate: breaths/min

☐ Respiratory Rate not measured

Heart Rate: beats/min

☐ Heart Rate not measured

*Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, dr., SpPD, K-EMD, FINASIM, FACP,
Hubungan antara Kadar Gula Darah Awal dan Lama Perawatan Penderita Diabetes Mellitus yang Dirawat
dengan COVID-19*

Systolic Blood Pressure		mmHg	☐ Blood Pressure not measured
Diastolic Blood Pressure		mmHg	

Additional Notes: _____

Laboratory Examination		
☐ Laboratory Examination Not Obtained		
Examination	Result	Description
Blood Glucose Level	 Mg/dL	
HbA1c Level	☐ ≤6,5% ☐ >6,5%	

Medical History (General)	
Body System	Diagnosed condition?
Cardiovascular disease	☐ Yes ☐ No
Chronic Lungs Disease	☐ Yes ☐ No
Hypertension	☐ Yes ☐ No
kidney function disorders	☐ Yes ☐ No
Coagulopathy	☐ Yes ☐ No
Severity	☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe ☐ Critical

ADDITIONAL NOTES: _____

☐ Medical History Not Obtained

Length of Hospitalization	
Length of hospitalization: ☐ 1-2 day ☐ 3-4 days ☐ 5-6 days ☐ 7-10 days ☐ > 11 days (... days)	☐ Not Hospitalized
ADDITIONAL NOTES: _____ _____ _____	
Form Completed By: _____ Date: _____	