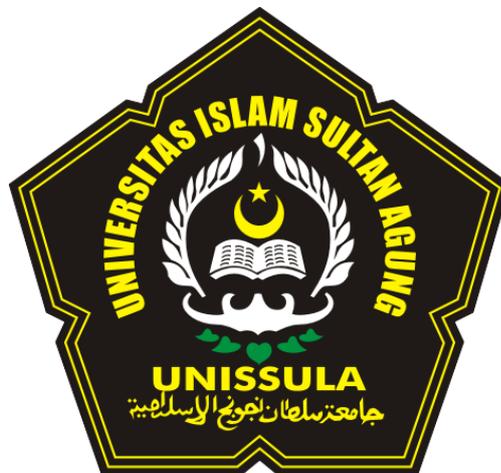


**KORELASI ANTARA DIABETES TIPE 2 DENGAN
KEJADIAN COVID-19**
**Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap di Ruang Isolasi
RS Islam Sultan Agung Semarang**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Dalif Wahyu Mustika

30101800042

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022

**LEMBAR PENGESAHAN
SKRIPSI**

KORELASI ANTARA DIABETES TIPE 2 DENGAN KEJADIAN COVID-19

**Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap di Ruang Isolasi RS Islam Sultan Agung
Semarang**

Dipersiapkan dan disusun oleh :

Dalif Wahyu Mustka

30101800042

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal 11 Maret 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji :

Pembimbing I



dr. Masfiah M.Sl. Med.SpMK

Anggota Tim Penguji I



dr. Nika Bellarlnatasari Sp.M.M.Sc.

Pembimbing II



dr. Rahayu, Sp. MK. M.Blomed

Anggota Tim Penguji II



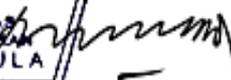
dr. Afridatul Lualliyah MHPE

Semarang, 27 Maret 2021

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr.H.Setyo Trisnadi, Sp.KF.,SH.

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dalif Wahyu Mustika

NIM : 30101800042

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

“KORELASI ANTARA DIABETES TIPE 2 DENGAN KEJADIAN COVID-19 (Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap di Ruang Isolasi RS Islam Sultan Agung Semarang)”

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 28 Februari 2022
Yang menyatakan,



Dalif Wahyu Mustika

PRAKATA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul **“KORELASI ANTARA DIABETES TIPE 2 DENGAN KEJADIAN COVID-19 (Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap di Ruang Isolasi RS Islam Sultan Agung Semarang)”**. Karya tulis ilmiah ini merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari beberapa pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian izin data.
2. dr. Masfiah M.Si. Med.SpMK, dan dr. Rahayu Sp.MK.,M.Biomed., selaku dosen pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.
3. dr. Nika Bellarinatasari, Sp.M., M.Sc, dan dr. Afridatul Luailiyah MHPE, selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan masukan, ilmu, arahan,

dan saran serta kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.

4. Kepala Bagian Rekam Medik RS Islam Sultan Agung Semarang dan seluruh staf serta jajarannya yang telah membantu penelitian dari awal sampai selesai.
5. Orang tua saya Bapak H. Sulikan dan Alm. Ibu Hj. Dewi Tis'iyah. Kakak saya Puput Ade Irawan. Sahabat saya Farhan Muhammad Rafif. Sepupu saya Regina Zahril, serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan doa, dukungan, fasilitas, dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. Kelompok skripsi Nurifani Chaerun N, Nisa Puspita H, dan Alinda Ardelia yang telah membantu selama proses penelitian dan penyusunan karya tulis ilmiah ini.
7. Sahabat sekaligus keluarga saya “Berdelapan” (Dewi, Idy, Samira, Nihayah, Uung, Elmila, Selly) , “Mapadoks XXX” (Bian, Uung, Elmila, Ado, Juda, Dafi, Ilham), “Sked” (Bian, Uung, Kiki, Fitri, Nada, Hifni, Irkham, Arvin, Wildan, dan Naufal) serta keluarga besar AVENZOAR 2018 yang telah menemani dan saling menyemangati selama masa perkuliahan.
8. Sahabat semasa sekolah saya Shinta Nur Vania dan Sevtiana Winda Wati yang telah menemani dan selalu memberi dukungan.
9. Asisten Laboratorium Mikrobiologi, khususnya “Swirling Squad 2018” Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
10. Seluruh pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan skripsi ini.

Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca pada umumnya dan khususnya mahasiswa kedokteran.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Semarang, 28 Februari 2022
Penulis

Dalif Wahyu Mustika



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEM BAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
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 II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. COVID-19.....	6
2.1.1. Definisi dan Virologi.....	6
2.1.2. Transmisi.....	8
2.1.3. Patogenesis.....	9
2.1.4. Faktor Resiko	11
2.1.5. Penegakan Diagnosis COVID-19	12
2.1.6. Komorbid	14
2.2. Diabetes Tipe 2	15
2.2.1. Definisi.....	15

2.2.2.	Klasifikasi	17
2.2.3.	Patofisiologi	23
2.2.4.	Faktor Resiko	24
2.2.5.	Komplikasi	25
2.3.	Korelasi antara Diabetes tipe 2 dengan Kejadian COVID-19	25
2.4.	Kerangka Teori	28
2.5.	Kerangka Konsep	28
2.6.	Hipotesis	28
BAB III METODE PENELITIAN.....		29
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	29
3.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	29
3.2.1.	Variabel.....	29
3.2.2.	Definisi Operasional.....	29
3.3.	Populasi dan Sampel.....	30
3.3.1.	Populasi Target.....	30
3.3.2.	Populasi Terjangkau.....	30
3.3.3.	Sampel penelitian.....	30
3.3.4.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	30
3.3.5.	Besar Sampel.....	32
3.3.6.	Aturan Pengambilan Sampel.....	33
3.4.	Instrument Penelitian	33
3.5.	Cara Penelitian.....	33
3.5.1.	Persiapan Penelitian	33
3.5.2.	Pelaksanaan Penelitian	33
3.5.3.	Pengambilan Data	33
3.5.4.	Analisis Data	33
3.5.5.	Pengolahan Data.....	34
3.6.	Tempat dan Waktu.....	34
3.6.1.	Tempat Penelitian.....	34
3.6.2.	Waktu Penelitian	34
3.7.	Alur Penelitian	35

3.8. Analisis Hasil	36
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	37
4.1. Hasil Penelitian	37
4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	37
4.1.2. Korelasi Antara Diabetes tipe 2 dengan Kejadian COVID-19 ...	39
4.2. Pembahasan.....	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
5.1. Kesimpulan	43
5.2. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN.....	49



DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
APC	: <i>Antigen Presentation Cell</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ASCs	: <i>Antibody Secreting Cells</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar Lavage</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
COVID-19	: <i>Corona Virus Disease 2019</i>
CT Scan	: <i>Computed Tomography Scan</i>
CVD	: <i>Cardiovascular Disease</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DPJP	: <i>Dokter Penanggung Jawab Pelayanan</i>
DPP4	: <i>Dypeptidyl Peptidase 4</i>
FEV1	: <i>Forced Expiratory Volume 1</i>
FVC	: <i>Forced Vital Capacity</i>
G2PP	: <i>Glukosa 2 jam Post Prandial</i>
GAD65	: <i>Glutamic Acid Decarboxylase-65</i>
GDS	: <i>Gula Darah Sewaktu</i>
GLMD	: <i>Glucolipid Metabolism Disease</i>
HBA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
IA-2	: <i>Islet Antigen-2</i>
IDDM	: <i>Insulin Dependent Diabetes Melitus</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IgM	: <i>Immunoglobulin M</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin 1 Beta</i>
IR	: <i>Insulin Receptor</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate</i>
MODY	: <i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i>
NIDDM	: <i>Non Insulin Dependent Diabetes Melitus</i>

NK	: <i>Natural Killer</i>
PI3 Kinase	: <i>Phosphatidylinositol 3 Kinase</i>
PNDM	: <i>Permanent Neonatal Diabetes Melitus</i>
PPOK	: <i>Penyakit Paru Obstruktif Kronis</i>
PRRs	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
RBD	: <i>Receptor Binding Domain</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RT-PCR	: <i>Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
S-PROTEIN	: <i>Spike Protein</i>
TBC	: <i>Tuberculosis</i>
TCF7L2	: <i>Transcription Factor 7- Like 2</i>
TGT	: <i>Toleransi Glukosa Terganggu</i>
TNDM	: <i>Transient Neonatal Diabetes</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
TTGO	: <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Kerangka Teori.....	28
Gambar 2.2. Kerangka Konsep	28
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	35



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1.	Karakteristik Subjek Penelitian	38
Tabel 4.2.	Korelasi Antara Diabetes Tipe 2 dengan Kejadian COVID-19.....	39



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Analisis Deskriptif Data Pasien COVID-19	49
Lampiran 2.	Hasil Analisis Penyakit Jantung dengan Kejadian COVID-19	72
Lampiran 3.	<i>Ethical Clearance</i>	73
Lampiran 4.	Surat Izin Penelitian	74
Lampiran 5.	Surat Keterangan Selesai Penelitian	75
Lampiran 6.	Surat Undangan Ujian Seminar Hasil Skripsi	76



INTISARI

SARS-Cov-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruse-2*) merupakan virus yang menyebabkan COVID-19 sejak Desember 2019. Gejala-gejala pada COVID-19 dapat diperparah dengan adanya komorbid yang menyertai, salah satunya yaitu diabetes tipe 2. Pengaturan glikemik yang buruk pada pasien diabetes menyebabkan mudahnya terjadi infeksi. Selain itu, pada pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes akan terjadi badai sitokin yang memperparah gejala COVID-19. Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui apakah ada korelasi antara Diabetes Tipe 2 dengan Kejadian COVID-19 di RS IslamSultan Agung Semarang.

Penelitian analitik observasional dengan rancangan cross sectional ini menggunakan data Rekam Medis pasien rawat inap COVID-19 sebagai subjek . Subjek penelitian terdiri dari kelompok pasien dengan RT-PCR positif dan RT-PCR negatif dengan penyakit penyerta diabetes tipe 2 . Jumlah sampel yang diteliti sebanyak 97 pasien yang berasal dari data rekam medis RS IslamSultan Agung Semarang periode Juni 2021 sampai dengan Juli 2021.

Hasil penelitian didapatkan angka kejadian Diabetes tipe 2 pada pasien dengan COVID-19 di RS IslamSultan Agung Semarang sebesar 56,6%. Hasil uji analisis menggunakan metode koefisien kontingensi dengan hasil p sebesar 0,839 ($p > 0,05$) .

Kesimpulan penelitian secara statistik menunjukkan tidak terdapat korelasi antara diabetes tipe 2 dengan kejadian COVID-19 di RS IslamSultan Agung Semarang.

Kata Kunci: Kejadian COVID-19, Diabetes Tipe 2, RSI Sultan Agung Semarang

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Corona virus adalah virus RNA *single-stranded* dengan selubung berbentuk kelopak bunga atau gada dan memiliki ukuran 120 nm hingga 160 nm (Carroll and Hobden, 2016). Terdapat 7 tipe dari family virus ini yang menyebabkan gangguan pada manusia. Terdapat 3 virus yang menimbulkan outbreak yaitu *SARS-Cov-1 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type1)*, *MERS-Cov (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus)*, dan *SARS-Cov-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome type2)* (Pinedo-Torres *et al.*, 2020). COVID-19 menyebabkan pandemi sejak Desember 2019 dengan berbagai manifestasi, hal tersebut dapat diperparah dengan beberapa komorbid yang menyertainya seperti penyakit kardiovaskular, penyakit pada sistem respirasi, diabetes, dan hipertensi (Yang *et al.*, 2020). Pasien dengan diabetes tipe 2 memiliki pengaturan glikemik yang buruk sehingga rentan terkena infeksi termasuk virus (Critchley *et al.*, 2018). Data yang didapat dari Satgas Pemberantasan Covid menyatakan bahwa dari 34,8% kejadian COVID-19 dengan komorbid Diabetes Melitus dari total komorbid COVID-19 dimana 0,7% dirawat atau isolasi mandiri, 24,8% sembuh, dan 9,3% meninggal.

COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan karena SARS-Cov-2 yang hampir memiliki kesamaan dengan virus sebelumnya (Yang *et al.*, 2020). Manifestasi dari COVID-19 yaitu diare 3%, hemoptisis 5%,

cephalgia 8%, produksi sputum 28%, mialgia 44%, sesak napas 55%, sesak nafas disertai limfopenia (63%), batuk (76%), demam (98%), serta bilateral patchy shadow atau ground glass opacity pada CT Scan (Isbaniah and Susanto, 2020). Pertanggal 18 November 2020, berdasarkan data dari World Health Organization (WHO), kasus konfirmasi COVID-19 di Indonesia sebanyak 470 ribu kasus dengan angka kematian 2,5%. Data peta sebaran COVID-19 di Indonesia dari Satgas Penanganan COVID-19 yaitu terdapat 478 ribu terkonfirmasi dengan 12,7% kasus aktif, 84% sembuh, dan 3,2% meninggal. Komorbid yang memperparah manifestasi klinis COVID-19 karena badai sitokin yang disebabkan oleh gangguan metabolisme glukolipid (GLMD) dan ketidakseimbangan dari ACE2 (Chen *et al.*, 2020). Peta Persebaran Kondisi Penyerta Positif COVID-19 dari Satgas Pemberantasan Covid, komorbid hipertensi dilaporkan 50,4%, komorbid diabetes dilaporkan 36,5%, 18,5% pada komorbid penyakit jantung, 9% pada komorbid PPOK, pada kehamilan terdapat 6,5%, komorbid penyakit ginjal terdapat 5,8%, gangguan nafas lain terdapat 4,9%, komorbid asma terdapat 2%, dan 1,5% pada komorbid kanker, penyakit hati, TBC, serta gangguan imun.

Pasien diabetes mengalami resistensi insulin dapat mengakibatkan Glucolipid Metabolic Disorder (GLMD) yang mengaktifkan sel T yang apabila aktif terlalu banyak menyebabkan badai sitokin yang dapat memperparah COVID-19 (Chen *et al.*, 2020). Perkembangan komplikasi tampak signifikan pada pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes (Chen

et al., 2020). Menurut Rifiana *et al.*, antara DM dengan kejadian COVID-19 terdapat keterkaitan bermakna yang mengalami perburukan hingga 52% dan 1,55 kali lebih parah dari pada pasien tanpa diabetes menurut Lestari *et al.* Rawat inap diperlukan pada pasien dengan komorbid Diabetes Melitus pada COVID-19 karena buruknya kondisi ketika datang dengan saturasi O₂ yang buruk sebanyak 85,7%. Kematian terjadi pada pasien dengan gejala berat walaupun telah mendapatkan alat bantu nafas dan apabila gejala sedang sampai ringan dapat keluar dari RS dalam keadaan baik (Minuljo *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Targher *et al.*, diabetes merupakan komorbid COVID-19 tertinggi kedua dan dapat meningkatkan kejadian masuk ICU dan kematian. Hal tersebut dikarenakan pasien diabetes memiliki buruknya pengaturan glikemik sehingga rentan terkena infeksi (Critchley *et al.*, 2018). Diabetes pada pasien COVID-19 lebih memerlukan ventilasi mekanis dari pada pasien COVID-19 secara umum, prevalensi diabetes terhadap COVID-19 sebesar 10,04% (Pinedo-Torres *et al.*, 2020). Kematian pasien dapat melonjak sebanyak 1,65 kali apabila disertai dengan komorbid diabetes (Lestari and Ichsan, 2020).

Berdasarkan hal tersebut diatas penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang korelasi antara diabetes tipe 2 dengan kejadian COVID-19. Penulis mengambil tempat di RS IslamSuItan Agung karena RS IslamSultan Agung merupakan rujukan bagi perawatan COVID-19.

1.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang diatas maka dibuat rumusan masalah : “Apakah ada korelasi antara Diabetes tipe 2 dengan kejadian COVID-19?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah ada korelasi antara Diabetes tipe 2 dengan kejadian COVID-19.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui angka kejadian Diabetes tipe 2 pada pasien COVID-19.

1.3.2.2. Untuk menganalisis korelasi antara Diabetes tipe 2 dengan kejadian COVID-19.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan memiliki manfaat teoritis berupa sebagai bahan acuan untuk perkembangan ilmu pengetahuan dan bahan pengembangan penelitian mengenai diabetes tipe 2 dan kejadian COVID-19 bagi peneliti selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan memiliki manfaat praktis untuk menambah pengetahuan serta informasi bagi masyarakat mengenai Diabetes Tipe 2 dan kejadian COVID-19.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

2.1.1. Definisi dan Virologi

Koronavirus memiliki ukuran 120 nm sampai dengan 160 nm, RNA untai tunggal dan besar, memiliki selubung berbentuk seperti kelopak bunga matahari atau gada dengan panjang 20 nm. Nukleokapsid berbentuk heliks dengan diameter 9-11 nm (Carroll and Hobden, 2016). Taksonomi dari virus ini yaitu dari sub familia *Coronavirinae*, familia *Coronaviridae*, ordo Nidovirales dan memiliki 3 subgrup yaitu koronavirus delta (δ), gamma (γ), beta (β), dan alfa (α) (Isbaniah and Susanto, 2020)(Alfhad, Saftarina and Kurniawan, 2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) dan Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) merupakan epidemi yang disebabkan karena koronavirus subgrup beta (β) dengan persentase mortalitas sebesar 10% untuk SARS-CoV dan 37% untuk MERS-CoV (Huang *et al.*, 2020).

Desember 2019 dilaporkan terdapat virus korona baru dari pemeriksaan sampel klinis pasien di Wuhan, Cina. Pasien pneumonia tersebut berkaitan dengan Pasar Huanan yang menjual makanan laut dan juga menjual kelelawar, kelinci, maupun trenggiling di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Penyakit

penumonia yang diderita pasien tersebut untuk sementara disebut dengan 2019 novel coronavirus (2019-nCov) dan pada Februari 2020 dikenal sebagai COVID-19 dengan virus penyebabnya yaitu “Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2” atau SARS-CoV-2 (Sofi, Hamid and Bhat, 2020). Virus ini merupakan salah satu coronavirus subgrup beta (β) dan memiliki 79% kesamaan dengan SARS-CoV dibuktikan dengan penggunaan reseptor yang sama yaitu Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) dan di S-Protein untuk Receptor-Binding Domain (RBD)nya. Replikasi dilakukan dengan menempelnya S-Protein ke ACE2 (Alfhad, Saftarina and Kurniawan, 2020).

Manifestasi dari COVID-19 yaitu *cephalgia* 8%, diare 3%, demam 98%, sesak napas 55%, batuk 76%, produksi sputum 28%, hemoptisis 5%, mialgia 44%, sesak nafas disertai limfopenia 63%, serta bilateral patchy shadow atau ground glass opacity pada CT Scan (Isbaniah and Susanto, 2020). Demam pada pasien COVID-19 $\geq 37,30$ ° C (demam tinggi $\geq 39,00$ ° C) yang diukur pada ketiak. Menurut National Health Commission of China pada Guidance for Coronavirus Disease 2019 (edisi ke-7), terdapat 4 klasifikasi pasien COVID-19 yaitu kritis, parah, sedang, dan ringan. Pasien kritis memenuhi salah satu dari kriteria yaitu diikuti dengan kegagalan organ lain dan perlu masuk ICU, diikuti syok, dan perlunya ventilasi mekanis dikarenakan kegagalan pernafasan. Pasien masuk klasifikasi

parah apabila memenuhi satu kriteria berikut yaitu ketika istirahat $SPO_2 \leq 93\%$, $PaO_2 \leq 300\text{mmHg}$, frekuensi pernapasan ≥ 30 napas / menit, atau perkembangan lesi $> 50\%$ dalam waktu 24 jam. Pasien dengan klasifikasi sedang menderita gejala gangguan saluran nafas, demam, dan gambaran radiologi pneumonia tetapi tidak memenuhi klasifikasi kritis dan parah. Pasien COVID-19 ringan didapatkan gambaran radiologi normal dan dengan gejala ringan (Liu *et al.*, 2020).

2.1.2. Transmisi

Koronavirus dapat menyebar secara zoonosis maupun antar manusia. Transmisi virus ini dapat dari hewan ke manusia maupun antar manusia satu dengan manusia lain secara droplet atau kontak dengan benda yang sudah terpapar virus (Diah Handayani, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan, 2020). Transmisi secara kontak langsung dapat terjadi apabila terkena percikan cairan dari saluran pernafasan yang terinfeksi dari pasien, secara kontak tidak langsung dapat terjadi ketika menyentuh benda yang telah terkontaminasi virus (Health *et al.*, 2020). SARS-CoV2 memiliki waktu paruh sekitar 6,8 jam pada benda berbahan dasar plastik dan pada baja tahan karat memiliki waktu paruh sekitar 5,6 jam (van Doremalen *et al.*, 2020). Penularan secara droplets terjadi ketika berada di jarak < 1 meter dengan pasien. Transmisi secara airborne dapat terjadi apabila pasien berada dalam ruangan dengan ventilasi

yang buruk sehingga dapat menularkan ke orang lain (Health *et al.*, 2020).

Koronavirus sub grup delta (δ), gamma (γ) berasal dari unggas dan untuk koronavirus subgrup beta (β), dan alfa (α) berasal dari kelelawar dan hewan pengerat (Isbaniah and Susanto, 2020). MERS-CoV ditularkan dari unta dan SARS-CoV ditularkan dari kucing luwak (Wulandari *et al.*, 2020). SARS-CoV2 ditularkan dari memakan daging kelelawar yang terkontaminasi koronavirus (Nugroho *et al.*, 2020).

Berdasarkan data dari World Health Organization (WHO), terdapat 470 ribu kasus kasus konfirmasi COVID-19 di Indonesia dengan angka kematian 2,5%. Data peta sebaran COVID-19 di Indonesia dari Satgas Penanganan Covid-19 terdapat 478 ribu terkonfirmasi dengan 3,2% meninggal, 12,7% kasus aktif, dan 84% sembuh.

2.1.3. Patogenesis

Virus SARS-CoV-2 menyebabkan pneumonia dan menyerang saluran nafas bagian bawah, menyebabkan disfungsi saluran pernafasan maupun hiperinflamasi (Nile *et al.*, 2020). Hal ini terjadi pada saluran nafas bagian bawah terkait dengan reseptor permukaan spike (S) glikoprotein yaitu angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) dan dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (Sofi, Hamid and Bhat, 2020). Spike (S) glikoprotein membantu virus untuk fusi dengan

melakukan pembelahan proteolitik. Masuknya virus juga bisa dengan cara *clathrin-independent endocytosis* dan *clathrin-dependent endocytosis* (Susilo *et al.*, 2020). Sel otot polos, sel endotel arteri vena, sel enterosit usus halus, sel epitel alveolar paru, otak, ginjal, hati, limpa, sumsum tulang, timus, kulit, usus besar, usus halus, lambung, paru, nasofaring, serta mukosa oral dan nasal dapat ditemukan angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) (Yuliana, 2020). Virus ini mudah menginfeksi manusia ke manusia lain dikarenakan tingginya afinitas SARS-CoV2 10-20 kali daripada SARS-CoV (H. Li *et al.*, 2020). SARS-CoV2 bereplikasi dengan cepat di sel epitel alveolar (H. Li *et al.*, 2020). Dalam sitoplasma dan golgi akan dimasukkan genom RNA oleh virus dan ditranslasikan menjadi protein struktural dan dua lipoprotein. IgM dan IgG serta sel T dan sel B akan merespon *Antigen Presentation Cell (APC)* yang muncul akibat antigen virus. Pembentukan vesikel membran ganda tanpa *Pattern Recognition Receptors (PRRs)* membuat virus tidak terdeteksi oleh sistem imun tubuh dan dapat bereplikasi dalam vesikel (Levani, Prastyana and ..., 2021).

COVID-19 memiliki masa inkubasi 3-14 hari. Pasien yang belum merasakan gejala didapatkan kadar limfosit dan leukosit yang menurun (Fitriani, 2020). Pasien dengan gejala ringan didapatkan penurunan CD14+ dan CD16+, tidak didapatkan kadar sitokin proinflamasi dan kemokin yang meningkat, dan peningkatan CD8, T

helper folikular, *Antibody Secreting Cells* (ASCs), serta IgG/IgM yang progresif. Pasien dengan gejala berat didapatkan rendahnya limfosit, eosinofil, basofil, monosit, sel T regulator, sel T supresor, dan sel T helper. Mediator inflamasi seperti IL8, IL6, IL1, TNF- α mengalami peningkatan (Levani, Prastya and ..., 2021). Produksi kemokin (CXCL10, CXCL9, CXCL8, CCL5, CCL3, dan CCL2) dan sitokin inflamasi (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-33, IL-18, IL-12, IL-10, IL-7, IL-6, IL-2 TGF β , dan TNF- α) dalam jumlah besar menyebabkan tidak terkontrolnya respon inflamasi sistemik, hal tersebut disebut badai sitokin (Susilo *et al.*, 2020). Infiltrasi inflamasi terjadi akibat badai sitokin mengakibatkan endotel dan epitel paru mengalami kerusakan berakibat pada timbulnya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARSD) yang mengakibatkan kematian secara singkat (Fitriani, 2020)

2.1.4. Faktor Resiko

Faktor resiko penting untuk mengidentifikasi agar pasien terhindar dari komplikasi yang menyebabkan resiko kematian atau keadaan kritis (Rahman and Sathi, 2020). Keadaan kritis lebih dialami oleh pasien perokok dan jenis kelamin laki-laki, hal tersebut berkaitan dengan gaya hidup dan pengaruh bertambahnya usia terhadap imunitas tubuh. Pada wanita kemungkinan dipengaruhi oleh hormon dan kromosom X yang memegang peranan dalam kondisi imunitas. Penyakit bawaan seperti diabetes maupun hipertensi juga

memberikan prognosis yang buruk terhadap pasien COVID-19, begitupun pasien dengan PPOK (Zheng *et al.*, 2020).

Beberapa pasien COVID-19 ada yang tidak memiliki gejala, terdapat pula yang menderita infeksi saluran nafas bagian atas atau severe pneumonia. Penderita dengan infeksi parah berpotensi mengalami gagal napas hipoksemik akut yang membutuhkan ventilasi mekanis yang merupakan kondisi dengan morbiditas dan mortalitas yang sangat tinggi (Bruminhent *et al.*, 2020). Selain itu, pasien COVID-19 parah dapat mengalami kematian ketika dikaitkan dengan faktor resiko usia tua, cedera jantung, penggunaan kortikosteroid dosis tinggi, hiperglikemia, tingginya tingkat dehidrogenase, dan tingginya kadar sitokin terutama TNF- α , IL-10, IL-6, dan IL-2R (X. Li *et al.*, 2020).

2.1.5. Penegakan Diagnosis COVID-19

Diagnosis COVID-19 dapat ditegakkan dengan beberapa pemeriksaan yaitu CT-Chest, RT-PCR atau *Real-Time Polymerase Chain Reaction*, serta Rapid Test (Halmar *et al.*, 2020). Pemeriksaan CT-Chest akan didapatkan gambaran *ground-glass* perifer di lobus paru-paru paling banyak sinistra dan didapatkan konsolidasi 3 hari setelahnya (Halmar *et al.*, 2020).

RT-PCR atau *Real-Time Polymerase Chain Reaction* dilakukan pemeriksaan tiap 2 hari pada awal didapatkan hasil pada pemeriksaan yang dilakukan pada hari ke-6 atau merupakan

pemeriksaan ke-3. Untuk pemeriksaan RT-PCR, spesieman yang diperlukan diambil dari *bronchoalveolar lavage* (BAL), aspirasi trakea, dan swab nasal. Aspirasi trakea dan *bronchoalveolar lavage* (BAL) dilakukan pada pasien yang menggunakan intubasi. Direkomendasikan untuk dilakukan swab dari saluran pernafasan atas yaitu oropharing dan nasopharing (Pascarella *et al.*, 2020). Pemeriksaan RT-PCR dipadukan dengan CT-Chest apabila didapatkan hasil negatif palsu yang diikuti *sign and symptoms* COVID-19 (Halmar *et al.*, 2020). Hasil tes negatif palsu didapatkan ketika dilakukan pemeriksaan swab nasopharing di awal infeksi, sedangkan hasil positif palsu didapatkan karena kontaminasi ketika melakukan swab (Pascarella *et al.*, 2020).

Rapid test atau alat tes cepat terdapat dua jenis yaitu tes antibodi tidak langsung dan tes deteksi antigen COVID-19 langsung. Tes ini banyak digunakan dikarenakan hasilnya mudah diinterpretasikan, tesnya mudah dilakukan, dan waktu yang diperlukan untuk mendapatkan hasil hanya 15-30 menit. Tes antibodi tidak langsung memberikan hasil saat telah muncul gejala kurang lebih pada minggu kedua dan dapat pula memberi hasil negatif atau positif palsu karena jenis *coronavirus* yang lain (Halmar *et al.*, 2020).

2.1.6. Komorbid

Tidak semua pasien yang menderita COVID-19 meninggal, terdapat beberapa faktor yang menyebabkan kematian maupun kondisi kritis pada pasien COVID-19 (Rahman and Sathi, 2020). Beberapa faktor yang menyebabkan keparahan tersebut antara lain dikarenakan disertai adanya komorbid atau penyakit penyerta. Adapun komorbid yang mempengaruhi tingkat keparahan COVID-19 yaitu hipertensi, diabetes, penyakit jantung koroner, infark serebral, dan bronkitis kronis. Komorbid COVID-19 yang memiliki tingkat keparahan yang lebih tinggi yaitu hipertensi, diabetes dan penyakit jantung koroner (Chen *et al.*, 2020).

Hal tersebut dapat disebabkan oleh rusaknya struktur vaskuler karena riwayat darah tinggi dan diabetes mengakibatkan lebih parahnya infeksi yang terjadi. Pasien lain yang mudah terserang infeksi serta berkembang lebih kritis yaitu pasien dengan fungsi jantung dan kekebalan yang lemah pada pasien penyakit jantung kronis. Sedangkan pasien dengan komorbid seperti penyakit paru obstruktif kronik, maka fungsi paru-paru pasien akan rusak. Mereka memiliki ketahanan yang lebih rendah terhadap virus dan cenderung mengembangkan ARDS (Zheng *et al.*, 2020).

2.2. Diabetes Tipe 2

2.2.1. Definisi

Diabetes tipe 2 atau diabetes mellitus merupakan penyakit yang dikarenakan gangguan pengeluaran insulin, gangguan kerja insulin, maupun keduanya yang menyebabkan keadaan hiperglikemia (Goldenberg and Punthakee, 2013). Gangguan kerja insulin dapat terjadi karena tidak adekuatnya sel-sel merespon insulin (Lal, 2016).

Diabetes berasal dari bahasa Yunani yang memiliki arti “siphon”. Pada abad kedua Masehi, dokter dari Yunani, Aretus the Cappadocian menyebut “diabainin” yang berarti poliuri. Selanjutnya diambil dari bahasa Inggris menjadi “diabetes” dan ditambah “Mellitus” oleh Thomas Willis pada 1675 yang memiliki makna *siphoning off sweet water* (Lal, 2016)

Diabetes Mellitus memiliki gejala yaitu polifagi, polidipsi, dan poliuria yang biasanya terjadi pada Diabetes Mellitus tipe 1. Pada Diabetes Mellitus tipe 2, gejala tersebut ditambahkan dengan perkembangan hiperglikemia berat yang cepat (Ramachandran, 2014). Gejala lainnya yaitu penurunan berat badan dan kaburnya penglihatan. Keadaan hiperglikemia kronis dapat disertai pula dengan kerentanan terhadap infeksi (Association, 2014). Terdapat gangguan metabolisme pada pasien diabetes, terutama gangguan metabolisme karbohidrat. Hal ini yang mendasari pemeriksaan

diabetes pada plasma darah ditemukan kadar glukosa yang tinggi (Ida Bagus Wayan Kardika, Sianny Herawati, 2015).

Diagnosis dini DM hendaknya dilakukan secara dini untuk mencegah komplikasi serius yang mungkin muncul pada organ seperti pembuluh darah, jantung, mata, maupun ginjal. Pemeriksaan DM terdiri dari Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO), Glukosa 2 jam Post Prandial, Glukosa Plasma Vena Puasa dan Glukosa Plasma Vena Sewaktu. Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) adalah tes yang dilakukan setelah puasa minimal 8 jam lalu diberikan serbuk glukosa 1,75 gr/kgBB pada anak-anak dan 75 gram pada dewasa, dilarutkan dalam air sebanyak 250-300 ml, dan diminum dalam 5 menit. Untuk interpretasinya diabetes melitus jika hasilnya ≥ 200 mg/dl, TGT atau Toleransi Glukosa Terganggu jika hasilnya 140 -200 mg/dl, dan normal jika hasilnya ≤ 140 mg/dl. Glukosa 2 jam Post Prandial atau G2PP adalah tes yang dilakukan dengan cara menghentikan olahraga dan rokok sebelumnya serta mengonsumsi karbohidrat sebanyak 100 gr. Interpretasinya normal jika hasilnya ≤ 140 mg/dl, TGT atau Toleransi Glukosa Terganggu jika hasilnya $> 140 - 200$ mg/dl, dan diabetes melitus jika hasilnya ≥ 200 mg/dl. Glukosa Plasma Vena Puasa adalah tes yang dilakukan dengan cara berpuasa minimal 8 jam sebelum dilakukan tes. Interpretasinya diabetes melitus jika ≥ 126 mg/dl, TGT jika 110-126 mg/dl, dan normal jika < 110 mg/dl. Glukosa Plasma Vena Sewaktu memiliki interpretasi diabetes

melitus jika hasil tes ≥ 200 mg/dl, tes ini dapat dilakukan kapan saja (Ida Bagus Wayan Kardika, Sianny Herawati, 2015)

Berdasarkan Internasional Diabetes Federation Atlas edisi ke 9 tahun 2019, kejadian diabetes tertinggi terjadi pada usia 60-69 tahun. Kejadian meninggal karena diabetes 87% terjadi pada negara dengan pemasukan menengah sampai rendah. Indonesia menempati 8 dari 10 negara dengan kasus diabetes tertinggi dengan 6,3% dan terdapat 73,7% kasus yang belum terdeteksi, kasus tersebut berdasarkan usia 20-79 tahun.

2.2.2. Klasifikasi

Menurut WHO 2019, klasifikasi dari Diabetes Mellitus digunakan untuk menentukan dari diagnosis, proses pengobatan, penelitian etio-patologi, maupun untuk studi epidemiologi. Pada tahun 1965, WHO mengelompokkan diabetes berdasarkan usia pasiennya yaitu : lansia (lebih dari sama dengan 65 tahun), dewasa (25-64 tahun) , muda (15-24 tahun), dan masa kanak-kanak (umur 0-14 tahun). Selain itu, WHO juga mengelompokkan diabetes sebagai iatrogenik, tipe brittle juvenile, gestasional, endokrin, dan pankreas. Pada tahun 1980, WHO mengembangkan pengelompokkan diabetes menjadi tipe 1 atau insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) dan tipe 2 atau non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM).

Berkembangnya teknologi, pengetahuan, dan karena beberapa pasien tidak sesuai dengan kriteria yang ada, WHO mengembangkan

lagi pengelompokan diabetes pada tahun 2019 menjadi tipe 1, tipe 2, *Hybrid forms of diabetes*, diabetes tidak terklasifikasi, diabetes gestasional, dan diabetes tipe lain.

Diabetes tipe 1 atau *juvenile-onset diabetes* atau diabetes yang tergantung pada insulin adalah diabetes yang dikarenakan autoimun yang menyebabkan kerusakan dari sel β pankreas yang bervariasi yang cepat pada bayi dan anak-anak serta lambat pada dewasa (The American Diabetes Association, 2020). Menurut WHO 2019, terdapat 2 jenis dari diabetes tipe 1 yaitu tipe yang dikarenakan autoimun atau 1A dan tipe yang bukan karena autoimun atau 1B. Tipe yang dikarenakan autoimun atau 1A ditandai dengan proses sel β pankreas yang menghadapi gen yang mengontrol respon imun, transpor ZnT8 atau insulin, *Islet Antigen-2 (IA-2)*, dan *Glutamic Acid Decarboxylase 65 (GAD65)*. Manifestasi klinisnya yaitu pasien dewasa akan mengalami hiperglikemia sederhana semakin lama berubah menjadi ketoasidosis diabetikum atau hiperglikemia berat, hal tersebut terjadi dikarenakan pada dewasa kemampuan dari sel β pankreas masih dapat dipertahankan dalam jangka waktu tertentu. Pada anak-anak akan langsung mengalami ketoasidosis diabetikum serta mengalami diabetes yang di mediasi oleh imun. Jika kadar *C-Peptide* rendah menunjukkan kemampuan dari sekresi insulin, makin rendah kadarnya maka sekresi insulinpun makin rendah. Hanya sebagian kecil orang menderita diabetes tipe 1B atau bukan karena

autoimun atau yang bersifat idiopatik dimana manifestasinya pasien akan mengalami rendahnya kadar insulin secara permanen tetapi tidak ada bukti autoimun dari sel β pankreas (Soelistijo *et al.*, 2019).

Diabetes tipe 2 atau *adult-onset diabetes* atau *noninsulin-dependent diabetes* terjadi pada pasien dengan obesitas atau kelebihan berat badan dan pada pasien dengan lemak perut yang tinggi sehingga terjadi resistensi insulin. Kejadian diabetes tipe 2 sekitar 90-95% dan berkembang menjadi masalah yang cukup serius dengan perubahan aktivitas fisik, perilaku tidak sehat, malnutrisi janin, perubahan pola makan, serta paparan hiperglikemi selama kehamilan pada janin (WHO, 2019). Pada pasien diabetes tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin karena resistensi insulin dapat diimbangi oleh sekresi (The American Diabetes Association, 2020).

Hybrid forms of diabetes terdiri atas diabetes *immune-mediated* yang berkembang secara perlahan dan tipe 2 diabetes yang rentan terhadap ketosis. Diabetes *immune-mediated* yang berkembang secara perlahan atau diabetes autoimun laten pada dewasa atau diabetes autoimun laten pada masa muda merupakan diabetes yang mirip dengan diabetes tipe 2 tetapi terdapat perbedaan pada inlet sel, ZnT8, protein tirosin fosfatase IA-2, insulin, atau glutamat asam dekarboksilase (GAD). Daripada diabetes tipe 1 dewasa klasik, kasus ini memiliki onset yang lebih lambat tetapi membutuhkan insulin lebih cepat daripada diabetes tipe 2. Perbedaan

dengan diabetes tipe 1 yaitu membawa gen polimorfisme *Transcription Factor 7- Like 2* (TCF7L2) , fungsi sel β masih dipertahankan, obesitas, sindrom metabolik, dan mengekspresikan autoantibodi tunggal (khususnya GAD65). Kriteria yang digunakan untuk diabetes *immune-mediated* yang berkembang secara perlahan yaitu usia ≥ 35 tahun, 6-12 bulan pertama tidak perlu terapi insulin, dan positif antibodi GAD. Untuk Tipe 2 diabetes yang rentan terhadap ketosis yang memiliki beberapa perbedaan dengan diabetes tipe 1 dan tipe 2 yaitu berdasarkan manifestasi klinis, onset diabetes metabolik, epidemiologi, dan riwayat alami gangguan insulin. Pada tipe ini β sel mengalami gangguan sementara tanpa karena autoimun atau genetik dan pada periode remisi mengalami pemulihan yang cukup cepat (WHO, 2019).

Diabetes tidak terklasifikasi merupakan subtype yang digunakan untuk kategori sementara yang setelah itu dikategorikan sesuai dengan *sign and symptoms* nya. Dikarenakan perubahan-perubahan yang terjadi menyebabkan pasien diabetes tipe 1 lebih banyak mengalami obesitas dan diabetes tipe 2 lebih banyak dialami anak-anak atau dewasa muda (WHO, 2019).

Tipe lain diabetes terdiri dari diabetes monogenik, defek monogenik fungsi sel β , defek insulin monogenik, eksokrin pankreas disease, endokrin disorder, diabetes karena obat-obatan, infeksi, diabetes dengan immunomediated yang tidak umum, dan subgrup

lain. Diabetes monogenik merupakan hasil kemajuan identifikasi subtype spesifik diabetes dibidang genetika molekuler sehingga dapat memberikan tatalaksana yang lebih baik, misalnya anak terdapat mutasi KCNJ11 sehingga terkena penyakit permanen diabetes neonatal (PNDM) maka diagnosis KCNJ11 PNDM. Defek monogenik fungsi sel β memiliki manifestasi yaitu MODY atau *maturity-onset diabetes of the young* merupakan diabetes yang diturunkan (familial) secara dominan umumnya sebelum usia 25 tahun karena disfungsi sel β , PNDM atau *permanent neonatal diabetes*, TNDM atau *transient neonatal diabetes* merupakan diabetes yang terjadi pada usia < 6 bulan, dan manifestasi tertentu dari diabetes kekurangan insulin dengan kelainan genetik. Defek insulin monogenik terjadi ketika reseptor insulin mengalami mutasi dan terjadi kegagalan kompensasi oleh sel β sehingga menimbulkan manifestasi klinis dari hipoglikemia. Eksokrin pankreas disease terjadi karena hal-hal yang secara difus merusak pankreas, misal trauma, pankreatitis, kanker pankreas, pankrektomi, dan infeksi. Endokrin disorder dikarenakan sekresi berlebihan dari hormon yang melawan insulin, misal epinefrin, kortisol, glukagon, dan hormon pertumbuhan. Dapat juga disebabkan oleh glukagonoma maupun cushing sindrom. Kasus ini dapat sembuh apabila penyebabnya sudah hilang. Diabetes karena obat-obatan dikarenakan terhambatnya sekresi atau kerja insulin. Disfungsi sel β sedang atau

resistensi insulin bisa menyebabkan obat mengendap. Contoh obat dan bahan kimia yang menginduksi diabetes yaitu glukokortikoid, hormon tiroid, thiazid, agonis alfa-adrenergik, agonis beta-adrenergik, dilantin, pentamidine, asam nikotik, alfa interferon, pynuron, dan lain lain. Kerusakan permanen sel β pankreas dapat terjadi oleh karena pynuron dan pentamidine. Infeksi juga dapat menyebabkan diabetes oleh karena mekanisme virus yang dapat menyebabkan kerusakan sel β atau memicu diabetes tipe 1. Contohnya yaitu rubella kongenital, coxsackie B, adenovirus, dan cytomegalovirus. Diabetes dengan immunomediated yang tidak umum, misalnya *the stiff man syndrome* merupakan kejang dengan kakunya otot aksial karena kelainan autoimun sistem saraf pusat yang memiliki titer autoantibodi GAD65 yang tinggi. Subgrup lain yaitu sindrom genetik yang terkadang berkorelasi dengan diabetes misalnya sindrom prader-willi, sindrom alstrom, sindrom down, sindrom turner, sindrom klinefelter. Selain itu gangguan neurologis juga berperan, misal distrofi miotonik, huntington chorea, ataksia Friedreich (WHO,2019).

Diabetes gestasional merupakan diabetes yang muncul saat kehamilan (The American Diabetes Association, 2020). Hal ini disebabkan karena kurang responsifnya insulin dikarenakan perubahan hormon selama kehamilan (Ningsih, Subarto and Fajarini, 2019). Diabetes gestasional dimulai pada kehamilan trimester kedua

dan seterusnya. Hiperinsulinemia dialami bayi yang dikandung oleh ibu yang mengalami hiperglikemia, hal ini menyebabkan hipoglikemi pada bayi baru lahir dan dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan intoleransi glukosa (Sulistiyah, 2015) .

2.2.3. Patofisiologi

Diabetes Mellitus dapat disebabkan karena resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas (Fatimah, 2016).

1) Resistensi insulin

Resistensi insulin adalah kondisi tingginya insulin dari normal. Tidak memadainya signaling insulin di pre reseptor, reseptor, dan post reseptor ditunjukkan pada resistensi insulin tingkat seluler. Perubahan protein Insulin Receptor Substrate (IRS), peningkatan Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3 Kinase), mutasi protein kinase B, fosforilasi serin dari protein IRS yang meningkat, inhibisi transkripsi gen IR (Insulin Receptor) ditingkat molekuler, dan peningkatan protein kinase C. Insulin yang diproduksi lebih banyak di pankreas terjadi sebagai ganti produksi kerja insulin yang tidak memadai di hati, lemak, dan sel otot terutama pada orang dengan obesitas dan *over weight* (Dr. dr. Eva Decroli, 2019).

2) Disfungsi sel β pankreas

Sel β pankreas mempunyai waktu hidup 60 hari dengan ukuran yang hampir sama dimana akan mengalami apoptosis

sebanyak 0,5 % dan dikompensasi oleh proses fisiologis yaitu dengan replikasi dan neogenesis maupun hipertrofi sel β pankreas. Disfungsi sel β pankreas terjadi atas beberapa teori, yaitu : teori penumpukan amiloid, lipotoksisitas, dan glukotoksisitas. Beberapa bentuk yang dapat mempengaruhi sel β pankreas karena hiperglikemia, yaitu : hiperglikemia yang terjadi berulang menyebabkan sel β pankreas mengalami gangguan sementara dan dapat kembali dinormalkan, kelainan yang dapat kembali ke bentuk semula yaitu ausnya sel β pankreas, dan sel β pankreas yang rusak secara menetap. Reactive Oxygen Species (ROS) dapat diproduksi apabila sel β pankreas terpapar hiperglikemia yang mengakibatkan kerusakan sel β pankreas apabila produksinya berlebihan. (Dr. dr. Eva Decroli, 2019)

2.2.4. Faktor Resiko

Industriasi dan globalisasi menyebabkan perubahan pola hidup atau pola hidup yang buruk merupakan salah satu faktor resiko diabetes melitus, selain itu yang menyumbang faktor resiko yaitu konsumsi makanan dengan kadar gula yang tinggi, merokok, obesitas, konsumsi alkohol, usia lebih tua. Riwayat keluarga juga memungkinkan untuk anak beresiko terkena diabetes tipe 2. Faktor resiko tertinggi diabetes melitus yaitu tingginya BMI pada pasien (Liyanage, 2019). Terjadi peningkatan faktor resiko pada pasien

dengan penghasilan lebih tinggi dan dua kali lipat meningkat pada wanita (Al-Rubeaan *et al.*, 2015).

Pada diabetes tipe 2 memiliki faktor resiko yaitu obesitas, kurangnya aktifitas, meningkatnya usia, ras tertentu (Afrika Amerika, Asia Amerika Indian Amerika, dan Latin/Hispanik) (The American Diabetes Association, 2020), selain itu juga dapat disebabkan karena gaya hidup yang tidak sehat (WHO, 2019)

2.2.5. Komplikasi

Gangguan autoimun dapat terjadi pada pasien dengan diabetes tipe 1, misal miastania gravis, hepatitis autoimun, vitiligo, tiroiditis Hashimoto, penyakit celiac, penyakit addison, maupun anemia pernisiiosa. (The American Diabetes Association, 2020).

Hiperglikemi kronis menyebabkan komplikasi mikrovaskular jangka panjang misal pada mata, ginjal, sistem saraf, bahkan mengakibatkan penyakit kardiovaskular (CVD) (Goldenberg and Punthakee, 2013).

2.3. Korelasi antara Diabetes tipe 2 dengan Kejadian COVID-19

Terdapat korelasi erat pada pasien COVID-19 untuk berada pada klasifikasi severe COVID-19 apabila disertai dengan komorbid diabetes. Hal tersebut berkorelasi dengan kadar glukosa darah dan HbA1c yang tinggi (Targher *et al.*, 2020). Kadar glukosa darah > 10 mmol/L memiliki resiko mortalitas lebih tinggi daripada pasien dengan kadar glukosa yang terkontrol

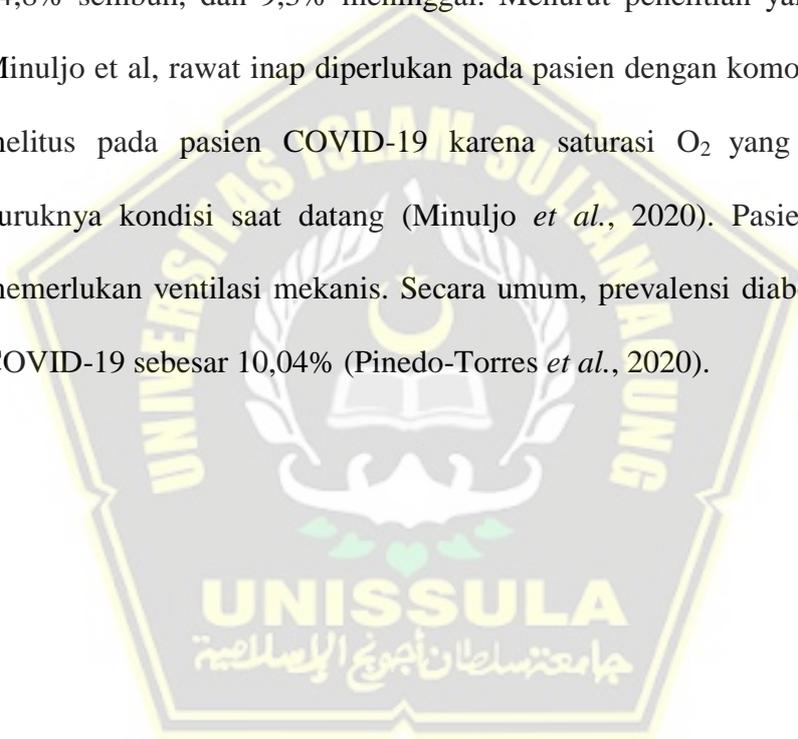
yang berkisar 3,9 sampai 10 mmol/L (5). Didapatkan jumlah limfosit, HDL-kolesterol, dan albumin rendah pada pasien dengan diabetes, namun enzim liver serum, D-dimer, dan jumlah neutrofil yang tinggi (Targher *et al.*, 2020). Resistensi insulin juga menyebabkan terjadinya badai sitokin pada pasien COVID-19 yang mengakibatkan semakin parahnya gejala COVID-19, hal tersebut karena sel T yang terlalu aktif bisa menyebabkan gangguan dari sistem imun (Chen *et al.*, 2020).

Diabetes dapat berpengaruh terhadap respon terhadap patogen dikarenakan kelainan metabolisme dan pembuluh darah yang terjadi. Peradangan jaringan dapat terjadi karena meningkatnya stres oksidatif, sitokin pro-inflamasi, dan peningkatan sintesis produk akhir glikosilasi akibat resistensi insulin dan hiperglikemia pada pasien diabetes yang mengakibatkan lebih tingginya kemungkinan infeksi. Infeksi dan replikasi influenza dapat meningkat karena tingginya paparan glukosa pada sel epitel paru. Terdapat korelasi akibat peningkatan kadar glukosa plasma terhadap Kapasitas Vital Paksa (FVC) dan Volume Ekspirasi Paksa dalam 1 detik (FEV1) yang menurun. Pasien Covid-19 dengan komorbid diabetes diperparah dengan keadaan tidak seimbangnya faktor koagulasi dan fibrinolisis (Hussain, Bhowmik and Cristina, 2020).

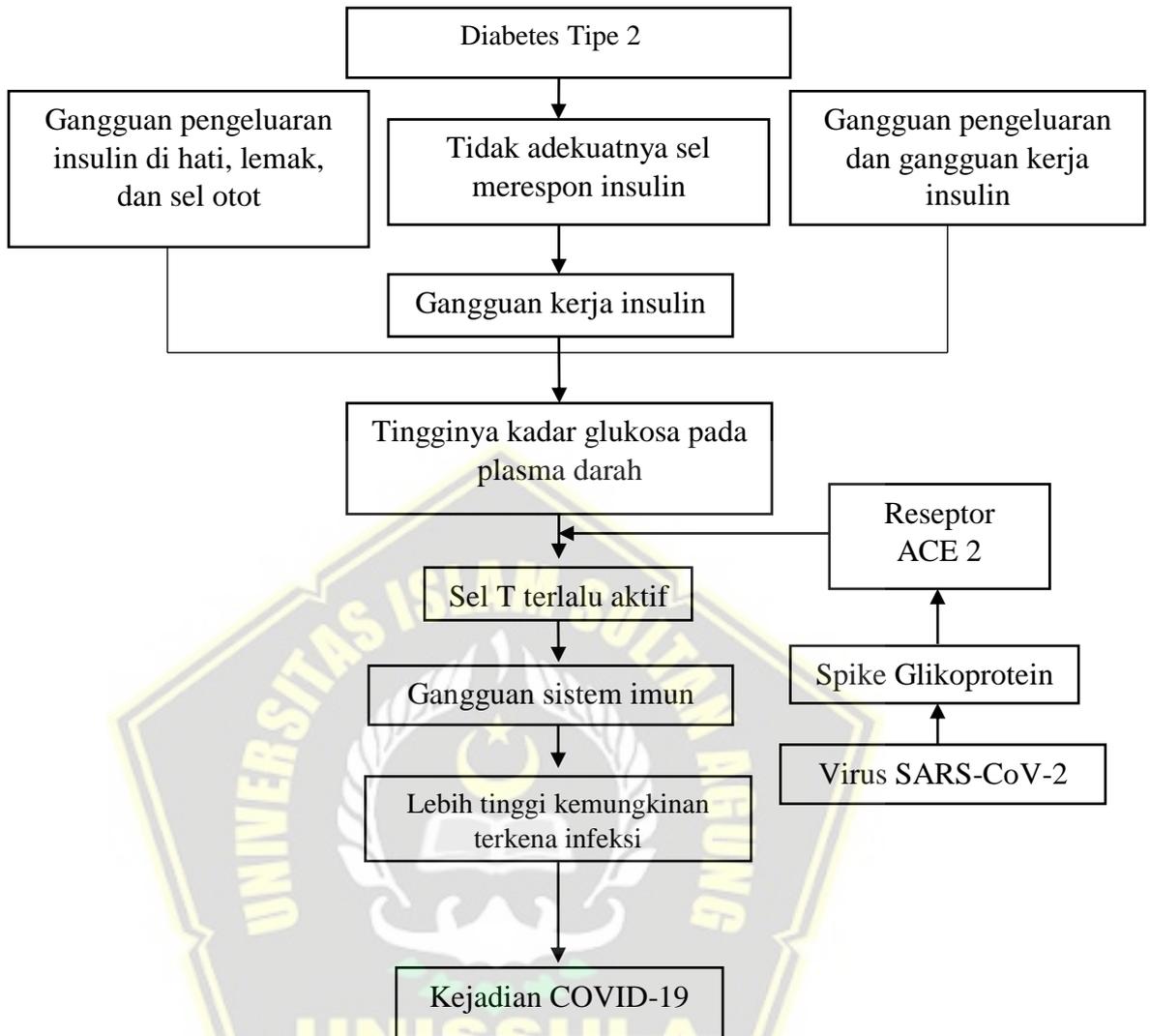
Kadar glukosa pada penderita diabetes dapat menekan dari aktivitas sistem imun karena ketidaksesuaian jumlah sel dan respon sitokin. Misalnya gangguan kemotaksis dan fagositosis menimbulkan gangguan pengenalan dan kemampuan memyinkirkan patogen, berkurangnya sel *Natural Killer*

(NK) dan meningkatnya jumlah makrofag M1 *pro-inflamasi* , dan tidak seimbangnya Th1/Th2. Diabetes juga dapat membuat “badai sitokin” semakin buruk karena respon gamma dan respon hiperinflamasi yang terlambat (Erener, 2020).

Data yang didapat dari Satgas Pemberantasan Covid menyatakan bahwa dari 34,8% kejadian COVID-19 dengan komorbid Diabetes Melitus dari total komorbid COVID-19 dimana 0,7% dirawat atau isolasi mandiri, 24,8% sembuh, dan 9,3% meninggal. Menurut penelitian yang dilakukan Minuljo et al, rawat inap diperlukan pada pasien dengan komorbid diabetes melitus pada pasien COVID-19 karena saturasi O₂ yang buruk serta buruknya kondisi saat datang (Minuljo *et al.*, 2020). Pasien juga lebih memerlukan ventilasi mekanis. Secara umum, prevalensi diabetes terhadap COVID-19 sebesar 10,04% (Pinedo-Torres *et al.*, 2020).

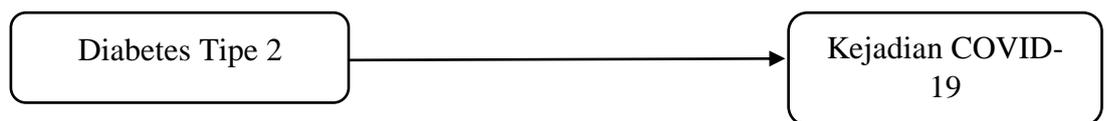


2.4. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Hipotesis penelitian berdasarkan tinjauan pustaka, yaitu terdapat korelasi Diabetes Tipe 2 dengan kejadian COVID-19.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan cross sectional.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel bebas

Variabel bebas adalah Diabetes Tipe 2

3.2.1.2. Variabel tergantung

Variabel terikat adalah Kejadian COVID-19

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Kejadian COVID-19

Pasien yang terdiagnosis positif COVID-19 dengan menggunakan RT-PCR.

Skala : Nominal

3.2.2.2. Diabetes Tipe 2

Pasien yang di diagnosis Diabetes Tipe 2 oleh Dokter Penanggung Jawab Pelayanan (DPJP) dengan Diabetes Tipe 2 pada catatan rekam medis.

Skala : Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Target

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien isolasi rawat inap di RS Islam Sultan Agung.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien isolasi rawat inap di RS Islam Sultan Agung pada Maret 2020 sampai Maret 2021.

3.3.3. Sampel penelitian

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien isolasi rawat inap RS Islam Sultan Agung pada Maret 2020 sampai Maret 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

3.3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.3.4.1. Kriteria Inklusi

1. ODP (Orang Dalam Pengawasan)

a. Gejala :

- 1) Nyeri tenggorokan atau batuk atau pilek
- 2) Riwayat demam atau demam 38°C
- 3) Terdapat *sign and symphoms* dan atau gambaran radiologis pneumonia ringan hingga berat dan minimal disertai satu kondisi yaitu :

- a) Tenaga kesehatan dengan manifestasi klinik diatas.
 - b) Berpergian ke wilayah yang terkena lurang dari 14 hari sebelumnya.
- b. Gejala ringan hingga berat dari infeksi pernafasan dan sebelum 14 hari melakukan hal yaitu :
- 1) Melakukan perjalanan ke Wuhan, riwayat demam atau demam 38°C . atau
 - 2) Terdapat kontak dengan hewan yang terinfeksi.
Atau
 - 3) Terdapat hubungan dengan pasien probable/terkonfirmasi. Atau
 - 4) Mengunjungi atau bekerja di fasilitas kesehatan dengan kasus COVID-19.

2. Orang dalam Pemantauan

Riwayat demam atau demam tanpa gangguan saluran nafas yang berkunjung ke daerah dengan COVID-19 dan memiliki satu diantara:

- a. Mengunjungi atau bekerja di fasilitas kesehatan dengan kasus COVID-19,
- b. Terdapat kontak dengan hewan yang terinfeksi,
- c. Terdapat hubungan dengan pasien probable/terkonfirmasi.

3. Kasus Probable

Pasien dalam pengawasan.

4. Kasus terkonfirmasi

Terkonfirmasi dengan pemeriksaan laboratorium.

(Yuliana, 2020)

3.3.4.2. Kriteria Eksklusi

Data Rekam Medis tidak lengkap.

3.3.5. Besar Sampel

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,37 \times 0,63}{0,1^2}$$

$$n = \frac{3,84 \times 0,23}{0,01}$$

$$n = 88$$

Keterangan :

n = Jumlah subjek yang diperlukan

Z α = Deviat baku dari alpha (1,960) dengan $\alpha = 0,05$

α = tingkat kemaknaan (ditetapkan)

P = proporsi penyakit atau keadaan yang dicari (dari Pustaka)

Q = (1-P) proporsi terjadinya suatu kejadian

d = tingkat ketetapan absolut yang dikehendaki

Dibutuhkan minimal 88 pasien dengan RT-PCR positif atau negative dengan komorbid diabetes maupun non komorbid.

3.3.6. Aturan Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel penelitian menggunakan teknik *purposive consecutive* sampling yang sesuai dengan kriteria eksklusi dan inklusi.

3.4. Instrument Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan yaitu data rekam medis pasien sesuai kriteria di RS Islam Sultan Agung.

3.5. Cara Penelitian

Penelitian ini dilakukan melalui beberapa langkah, yaitu:

3.5.1. Persiapan Penelitian

Persiapan dimulai dengan pengajuan judul penelitian selanjutnya yaitu dilakukan penyusunan proposal penelitian setelah selesai dilakukan seminar proposal.

3.5.2. Pelaksanaan Penelitian

Pengurusan surat ijin penelitian untuk pelaksanaan.

3.5.3. Pengambilan Data

Sampel yang diambil berupa data rekam medis pasien COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

3.5.4. Analisis Data

Menganalisis data yang didapat.

3.5.5. Pengolahan Data

Menyusun laporan hasil penelitian.

3.6. Tempat dan Waktu

3.6.1. Tempat Penelitian

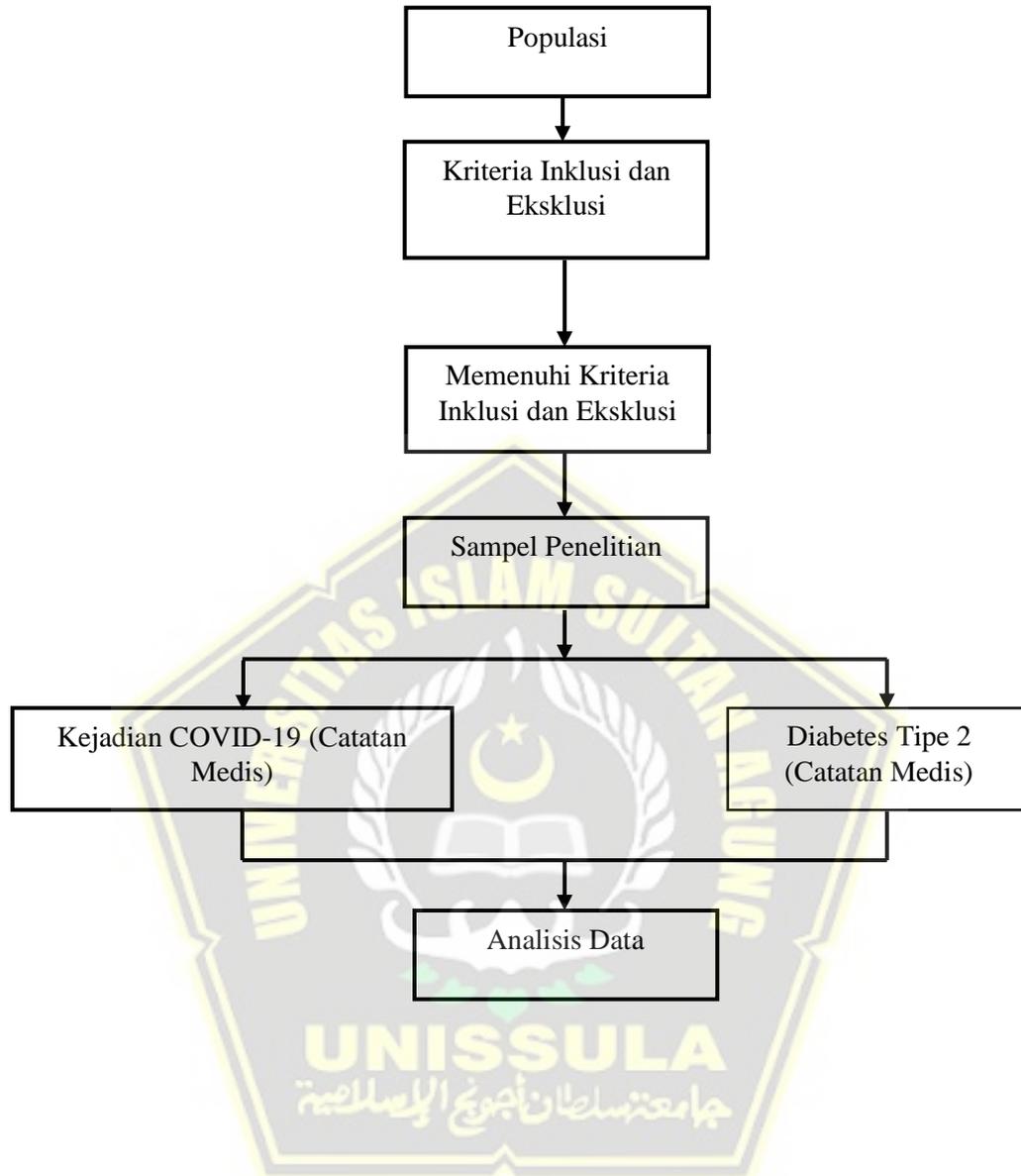
Penelitian ini akan dilakukan di Ruang Isolasi RS Islam Sultan Agung.

3.6.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dimulai pada bulan Desember 2021 sampai dengan Februari 2022.



3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.8. Analisis Hasil

Data penelitian yang didapat akan analisis hasil yang menggunakan analisis deskriptif dan analisis analitik. Data akan dianalisis dengan analisis deskriptif untuk mencari distribusi frekuensi. Data diuji hipotesis untuk mengetahui korelasi antara variable tergantung dan variable terikat menggunakan uji *chisquare*, dengan nilai $p < 0,05$.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan pada bulan Desember 2021 sampai dengan Februari 2022 di RS Islam Sultan Agung Semarang. Data penelitian didapatkan dari rekam medis RS IslamSultan Agung dengan mencatat langsung. Pada penelitian ini terdapat 97 orang subjek penelitian. Berikut disajikan karakteristik subjek penelitian pada tabel di bawah ini.



Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	RT-PCR COVID-19	
	Positif n = 54	Negatif n = 43
Usia (tahun)	48,41 ± 10,62	47,05 ± 16,01
Jenis Kelamin		
Laki-laki	24 (55,8%)	19 (44,2%)
Perempuan	30 (55,6%)	24 (44,3%)
Onset Gejala (hari)	6,13 ± 3,1	4,93 ± 2,41
Lama Perawatan (hari)	11,69 ± 4,26	3,81 ± 2,12
Gejala		
Demam	49 (66,2%)	25 (33,8%)
Batuk	44 (65,7%)	23 (34,3%)
Sesak Napas	31 (53,4%)	27 (46,6%)
Pilek	7 (77,8%)	2 (22,2%)
Diare	1 (25,0%)	3 (75,0%)
Pusing	4 (36,4%)	7 (63,6%)
Mual	13 (59,1%)	9 (40,9%)
Muntah	9 (50,0%)	9 (50,0%)
Lemas	2 (50,0%)	2 (50,0%)
Anosmia	19 (47,5%)	21 (52,5%)
Nyeri Ulu Hati	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nyeri Telan	5 (83,3%)	1 (16,7%)
Bingung	8 (100%)	0 (0,0%)
Hasil Laboratoris		
Hemoglobin	13,63 ± 1,37	15,57 ± 14,83
Leukosit	8,89 ± 6	17,16 ± 14,35
Trombosit	262, 19 ± 96,97	339,16 ± 138,94
Neutrofil	72 ± 11,59	73,64 ± 13,83
Limfosit	18,93 ± 9,31	17,1 ± 13,17
Diabetes	30 (56,6%)	23 (43,4%)
HBA1c	7,63 ± 3,15	6,44 ± 2,11
GDS	134,20 ± 66,10	175, 02 ± 133,23

Berdasarkan tabel 4.1 menunjukkan hasil bahwa gejala demam, batuk, sesak nafas, pilek, mual, nyeri tekan, dan bingung memiliki proporsi lebih banyak pada pasien yang positif COVID-19 dibanding pada pasien negatif COVID-19. Gejala muntah dan lemas memiliki proporsi yang relatif sama pada pasien positif dan negatif COVID-19. Gejala diare, pusing, dan anosmia memiliki proporsi

lebih banyak pada pasien yang negatif COVID-19 dibanding pada pasien positif COVID-19. Berdasarkan gambaran hasil laboratoris limfosit lebih tinggi pada pasien positif COVID-19 dibandingkan pasien negatif COVID-19. Sedangkan pada gambaran hasil laboratoris hemoglobin, leukosit, trombosit, dan neutrofil lebih tinggi pada pasien yang negatif COVID-19 dibandingkan pada pasien yang positif COVID-19.

4.1.2. Korelasi Antara Diabetes tipe 2 dengan Kejadian COVID-19

Korelasi antara diabetes tipe 2 dan kejadian COVID-19 dialisis menggunakan metode koefisien kontingensi yang dipilih dikarenakan variabel-variabel berskala kategorik.

Tabel 4.2. Korelasi Antara Diabetes Tipe 2 dengan Kejadian COVID-19

			RT-PCR		Total	Nilai <i>p</i>
			Positif	Negatif		
Diabetes Tipe 2	Tidak	N	24	20	44	0,839
		%	54,5%	45,5%	100,0%	
	Ya	N	30	23	53	
		%	56,6%	43,4%	100,0%	
Total		N	54	43	97	
		%	55,7%	44,3%	100,0%	

Berdasarkan tabel 4.2 didapatkan hasil bahwa tidak terdapat korelasi antara diabetes tipe 2 dengan kejadian COVID-19 ($p = 0,839$; $p > 0,05$) dengan angka kejadian diabetes tipe 2 pada pasien dengan COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang sebesar 56,6%.

4.2. Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa onset gejala lebih lama pada pasien positif COVID-19 dengan pasien negatif COVID-19. Pada pasien positif COVID-19 memiliki proporsi lebih banyak pada gejala demam, batuk, sesak nafas, pilek, mual, nyeri tekan, dan bingung. Proporsi yang sama pada gejala muntah dan lemas.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Huang (2020) di Wuhan, China menjelaskan bahwa demam, batuk, dan kelelahan merupakan gejala yang paling umum terjadi dengan persentase masing masing 98%, 76%, dan 44%. Sedangkan gejala yang jarang muncul yaitu diare, muntah darah, dan produksi sputum dengan persentase masing masing 3%, 5%, dan 8%. Gejala seperti sulit bernafas, nafas pendek, batuk, dan demam dapat muncul 2 hingga 14 hari setelah terpapar dari COVID-19 (Huang *et al.*, 2020). Gejala seperti muntah, anosmia, sakit kepala, diare, sakit tenggorokan, kelelahan, pegal-pegal juga dapat menyertai penderita COVID-19 (Sheikhi, Shirzadfar and Sheikhi, 2020). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan Wiersenga (2020) menjelaskan bahwa gejala yang sering muncul yaitu nyeri otot (15%-44%), diare/mual/muntah (15%-39%), kelelahan (38%), nafas pendek (53%-80%), batuk kering (60%-86%), dan demam (>90%) (Wiersinga *et al.*, 2020).

Tidak didapatkan korelasi antara diabetes tipe 2 dan kejadian COVID-19 dari hasil analisis yang dilakukan ($p = 0,839$; $p > 0,01$). Dua variabel memiliki kekuatan korelasi yang lemah ditunjukkan dengan koefisien

korelasi sebesar 0,001. Berdasarkan studi meta-analisis menunjukkan komorbid yang menyertai COVID-19 yaitu 21,1% hipertensi, 9,7% diabetes, 8,4% penyakit jantung, dan 1,5% penyakit sistem pernafasan. Di China prevalensi diabetes tipe 2 dan hipertensi sebanyak 10,9% dan 23,2% (Yang *et al.*, 2020). Pada penelitian lain menunjukkan bahwa komorbid penyakit jantung sebanyak 10,5%, diabetes tipe 2 sebanyak 7,3%, dan kanker atau penyakit pernafasan kronik sebanyak 6% (Sofi, Hamid and Bhat, 2020). Di Indonesia berdasarkan data dari Satgas Pemberantasan Covid, komorbid diabetes berada di peringkat kedua sebanyak 36,5%.

Diabetes tipe 2 merupakan gangguan yang terjadi karena pada jaringan metabolik terjadi akumulasi sel imun bawaan sehingga mediator-mediator inflamasi mengalami pelepasan terutama TNF α dan IL-1 β yang menyebabkan pasien mengalami hiperglikemia dikarenakan gangguan kerja insulin, pengeluaran insulin, atau campuran keduanya dan terjadinya kerusakan sel β (Goldenberg and Punthakee, 2013; Yang *et al.*, 2020). Keparahan gejala COVID-19 dapat terjadi dikarenakan resistensi insulin mengakibatkan badai sitokin pada pasien yang mengganggu sistem imun akibat dari makin aktifnya sel T (Chen *et al.*, 2020). ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), peradangan luas pada paru-paru, gagal nafas, dan disfungsi multiorgan dapat terjadi akibat gangguan sel imun bawaan dan badai sitokin (Panua *et al.*, 2021). Selain itu, penempelan SARS-Cov-2 pada reseptor ACE2 yang salah satunya terdapat pada pankreas akan mengganggu sekresi insulin (Zhou *et al.*, 2020). Penelitian ini

memiliki beberapa kekurangan. Akibat keterbatasan data, dalam beberapa sampel data rekam medis tidak hanya diabetes tipe 2 sebagai komorbid COVID-19. Diikuti komplikasi atau komorbid lain yang menyertai pada penderita COVID-19 dapat menyebabkan bias dalam penelitian.



BAB V

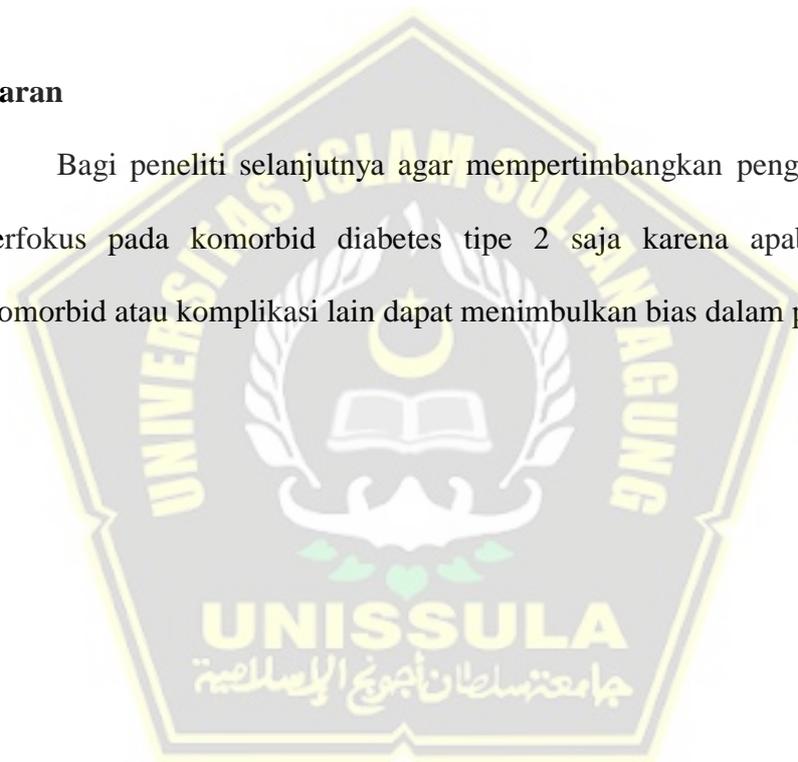
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Angka kejadian diabetes tipe 2 pada pasien dengan COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang adalah sebesar 56,6%.
- 5.1.2. Tidak terdapat korelasi antara diabetes tipe 2 dengan kejadian COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang.

5.2. Saran

Bagi peneliti selanjutnya agar mempertimbangkan pengambilan data terfokus pada komorbid diabetes tipe 2 saja karena apabila terdapat komorbid atau komplikasi lain dapat menimbulkan bias dalam penelitian .



DAFTAR PUSTAKA

- Al-Rubeaan, K. *et al.* (2015) 'Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study', *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0124446.
- Alfhad, H., Saftarina, F. and Kurniawan, B. (2020) 'Dampak Infeksi SARS-Cov-2 Terhadap Penderita Hipertensi', *Majority*.
- Association, A. D. (2014) 'American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus.', *Diabetes Care*.
- Bruminhent, J. *et al.* (2020) 'Clinical characteristics and risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) among patients under investigation in Thailand', *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0239250.
- Carroll, K. C. and Hobden, J. A. (2016) *Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology, Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*.
- Chen, Y. *et al.* (2020) 'Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis', (280). doi: 10.1101/2020.03.25.20043133.
- Critchley, J. A. *et al.* (2018) 'Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study', *Diabetes Care*. doi: 10.2337/dc18-0287.
- Diah Handayani, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan, H. A. (2020) 'Penyakit Virus Corona 2019', *JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA*.
- van Doremalen, N. *et al.* (2020) 'Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1', *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/nejmc2004973.
- Dr. dr. Eva Decroli, S.-K. F. (2019) *DIABETES MELITUS TIPE 2*.
- Erener, S. (2020) 'Diabetes, infection risk and COVID-19', *Molecular Metabolism*, 39(June), p. 101044. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101044.
- Fatimah, R. N. (2016) 'DIABETES MELITUS TIPE 2', *Indonesian Journal of Pharmacy*, 27(2), pp. 74–79. doi: 10.14499/indonesianjpharm27iss2pp74.
- Fitriani, N. I. (2020) 'TINJAUAN PUSTAKA COVID-19: VIROLOGI, PATOGENESIS, DAN MANIFESTASI KLINIS', 4, pp. 194–201.

- Goldenberg, R. and Punthakee, Z. (2013) 'Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome', *Canadian Journal of Diabetes*. doi: 10.1016/j.jcjd.2013.01.011.
- Halmar, H. F. *et al.* (2020) 'Pemeriksaan Diagnostik COVID-19 : Studi Literatur', *Jurnal Keperawatan Muhammadiyah*.
- Health, W. H. O. *et al.* (2020) 'Transmission of SARS-CoV-2 : implications for infection prevention precautions', (July), pp. 1–10.
- Huang, C. *et al.* (2020) 'Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China', *The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Hussain, A., Bhowmik, B. and Cristina, N. (2020) 'Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information', *Diabetes Research and Clinical Practice*, (January).
- Ida Bagus Wayan Kardika, Sianny Herawati, I. W. P. S. Y. (2015) 'Preanalitik Dan Interpretasi Glukosa Darah Untuk Diagnosis Diabetes Melitus', *Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah*.
- Isbaniah, F. and Susanto, A. D. (2020) 'Pneumonia Corona Virus Infection Disease -19 (COVID-19)', *J Indon Med Assoc*, 70(4), pp. 87–94.
- Karimi Shahri, M., Niazkar, H. R. and Rad, F. (2021) 'COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: A puzzle with many missing pieces', *International Journal of Laboratory Hematology*, 43(2), pp. 160–168. doi: 10.1111/ijlh.13412.
- Lal, S. B. (2016) 'Diabetes : Causes , Symptoms and Treatments', *Public Health Environment And Social Issues In India*.
- Lestari, N. and Ichsan, B. (2020) 'Diabetes Melitus Sebagai Faktor Risiko Keperahan Dan Kematian Pasien COVID-19', *Biomedika*, 13(1), pp. 83–94. doi: 10.23917/biomedika.v13i1.13544.
- Levani, Y., Prastya, A. D. and ... (2021) 'Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi', *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 17(1), pp. 44–57. Available at: <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/JKK/article/view/6340>.
- Li, H. *et al.* (2020) 'Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives', *International Journal of Antimicrobial Agents*,

55(5), p. 105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.

- Li, X. *et al.* (2020) 'Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
- Liu, D. *et al.* (2020) 'Risk factors for developing into critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A multicenter, retrospective, cohort study', *EClinicalMedicine*. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100471.
- Liyanage, L. (2019) 'DIABETES MELLITUS AND ITS RISK FACTORS', (September 2018).
- Minuljo, T. T. *et al.* (2020) 'Karakteristik dan Keluaran Pasien COVID-19 dengan DM di RS Umum Pusat Dr. Kariadi (Tinjauan pasien periode Maret-Juli 2020)', *Medica Hospitalia: Journal of Clinical Medicine*. doi: 10.36408/mhjc.v7i1a.473.
- Nile, S. H. *et al.* (2020) 'COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons', *Cytokine and Growth Factor Reviews*. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.002.
- Ningsih, S. R., Subarto, C. B. and Fajarini, N. (2019) *Mengenal dan Upaya Mengatasi Diabetes Melitus dalam Kehamilan*.
- Nugroho, W. D. *et al.* (2020) 'Literature Review: Transmisi Covid-19 dari Manusia ke Manusia Di Asia', *Jurnal of Bionursing*.
- Panua, A. A. *et al.* (2021) 'Faktor Risiko Terjadinya Covid-19 Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2', *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), pp. 624–634. doi: 10.35816/jiskh.v10i2.668.
- Pascarella, G. *et al.* (2020) 'COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review', *Journal of Internal Medicine*. doi: 10.1111/joim.13091.
- Pinedo-Torres, I. *et al.* (2020) 'Prevalence of Diabetes Mellitus and Its Associated Unfavorable Outcomes in Patients With Acute Respiratory Syndromes Due to Coronaviruses Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. doi: 10.1177/1179551420962495.
- Rahman, A. and Sathi, N. J. (2020) 'Risk Factors of the Severity of COVID-19: a Meta-Analysis', (May). doi: 10.1101/2020.04.30.20086744.
- Ramachandran, A. (2014) 'Know the signs and symptoms of diabetes', *Indian Journal of Medical Research*.

- Sheikhi, K., Shirzadfar, H. and Sheikhi, M. (2020) 'A Review on Novel Coronavirus (Covid-19): Symptoms, Transmission and Diagnosis Tests', *Research in Infectious Diseases and Tropical Medicine*, 2(1), pp. 1–8. doi: 10.33702/ridtm.2020.2.1.1.
- Soelistijo, S. A. *et al.* (2019) 'Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019', *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*, pp. 1–117. Available at: <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2020/07/Pedoman-Pengelolaan-DM-Tipe-2-Dewasa-di-Indonesia-eBook-PDF-1.pdf>.
- Sofi, M. S., Hamid, A. and Bhat, S. U. (2020) 'SARS-CoV-2: A critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment', *Biosafety and Health*. doi: 10.1016/j.bsheat.2020.11.002.
- Sulistiyah (2015) 'Faktor Pendukung Timbulnya Resiko Gestasional Diabetes Mellitus Pada Ibu Hamil di BPS Kabupaten Malang', *Politeknik RS dr. Soepraoen*.
- Susilo, A. *et al.* (2020) 'Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019 : Review of Current Literatures', 7(1), pp. 45–67.
- Targher, G. *et al.* (2020) 'Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19', *Diabetes and Metabolism*, 46(4), pp. 335–337. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.001.
- The American Diabetes Association (2020) 'Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020', *Diabetes Care*. doi: 10.2337/dc20-S002.
- Wiersinga, W. J. *et al.* (2020) 'Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(8), pp. 782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- Wulandari, A. *et al.* (2020) 'Korelasi Karakteristik Individu dengan Pengetahuan tentang Pencegahan Coronavirus Disease 2019 pada Masyarakat di Kalimantan Selatan', *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*. doi: 10.26714/jkmi.15.1.2020.42-46.
- Yang, J. *et al.* (2020) 'Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis', *International Journal of Infectious Diseases*. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.

- Yuliana, Y. (2020) 'Corona virus diseases (Covid-19): Sebuah tinjauan literatur', *Wellness And Healthy Magazine*, 2(1), pp. 187–192. doi: 10.30604/well.95212020.
- Zhao, D. *et al.* (2020) 'A comparative study on the clinical features of coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias', *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), pp. 756–761. doi: 10.1093/cid/ciaa247.
- Zheng, Z. *et al.* (2020) 'Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis', *Journal of Infection*. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
- Zhou, Y. *et al.* (2020) 'Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis', *International Journal of Infectious Diseases*, 99, pp. 47–56. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.029.

