

**HUBUNGAN KADAR HbA1c DENGAN GAMBARAN FOTO TORAKS
PADA PASIEN COVID-19**

**Studi Observasional pada pasien COVID-19 dengan Diabetes Melitus di
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Meutia Kunprajanti

30101800098

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2021

SKRIPSI
HUBUNGAN KADAR HbA1c DENGAN GAMBARAN FOTO TORAKS PADA
PASIEN COVID-19 Studi Observasional pada pasien COVID-19 dengan
Diabetes Melitus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang


Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Meutia Kunprajanti
30101800098

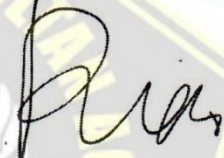
Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 23 Desember 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I


dr. Mohamad Arif, Sp.PD


dr. Rino Arianto Marswita, Sp.PD

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II


dr. Widiana Rachim, M.Sc


Dr. Siti Thomas Zulaikhah SKM., M.Kes

Semarang,

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setvo Trisnadi, S.H., Sp. KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Meutia Kunprajanti

NIM : 30101800098

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

**“HUBUNGAN KADAR HbA1c DENGAN GAMBARAN FOTO TORAKS
PADA PASIEN COVID-19 (Studi Observasional pada pasien COVID-19
dengan Diabetes Melitus di Rumah Sakit 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 lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Semarang, 25 November 2021
Yang menyatakan,



Meutia Kunprajanti

PRAKATA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,

Alhamdulillahirobbil alamin, puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga saya selaku penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan judul **“HUBUNGAN KADAR HbA1c DENGAN GAMBARAN FOTO TORAKS PADA PASIEN COVID-19 Studi Observasional pada pasien COVID-19 dengan Diabetes Melitus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang”** sebagai persyaratan untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak, diantaranya :

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF, S.H selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah mengizinkan penulis untuk melaksanakan penelitian ini.
2. dr. Mohamad Arif, Sp.PD selaku dosen pembimbing pertama, yang telah memberikan bimbingan, ilmu, arahan, masukan, motivasi, saran dan meluangkan waktu sekaligus tenaga sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
3. dr. Widiani Rachim, M.Sc selaku dosen pembimbing kedua, yang telah memberikan bimbingan, ilmu, arahan, masukan, motivasi, saran dan meluangkan waktu sekaligus tenaga sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

4. dr. Rino Arianto Marswita, Sp. PD selaku dosen penguji pertama,yang telah memberikan masukan dan bimbingan sehingga penulis mampu menyempurnakan Karya Tulis Ilmiah ini.
5. Dr. Siti Thomas Zulaikhah SKMM.Kes. selaku dosen penguji kedua,yang telah memberikan masukan dan bimbingan sehingga penulis mampu menyempurnakan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Direktur Rumah Sakit Islam Sulan Agung Semarang yang telah memberi izin kepada penulis untuk dapat melakukan penelitian di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
7. Kepala instalasi rekam medis Rumah Sakit Islam Sulan Agung Semarang, serta mba ririn yang telah memberikan kesempatan sekaligus membantu penulis dalam pengambilan data pasien rawat inap di Rumah Sakit Islam Sulan Agung Semarang.
8. Kepala instalasi radiologi Rumah Sakit Islam Sulan Agung Semarang yang telah memberikan kesempatan penulis untuk melakukan pengambilan data dan kepada pak Fajar selaku radiografer yang telah membantu penulis untuk melakukan pengambilan data khususnya pada hasil pemeriksaan foto toraks pasien.
9. Kepada dr. Dria Anggraeny S, Sp. Rad. selaku dosen dan ahli radiologi yang telah membantu penulis dalam menginterpretasikan hasil foto toraks pasien COVID-19 dengan Diabetes Melitus di Rumah Sakit Islam Sulan Agung Semarang.

10. Keluarga tercinta Ayahanda Haryo Kuncoko, dan Ibunda Sucihatiningsih Dian Wisika Prajanti, kakak tersayang Fikri Shaleh Pangembad, adik tersayang Arrumaisha, yangti yangkung, mbah putri, mbah kakung, Mas Fauzul, Mba Riris, Mba Laily, Mba Lasih, dan Mas Dawi terimakasih atas doa, perhatian, bantuan, kasih sayang, cinta, dukungan, nasihat, arahan, bimbingan, kesabaran, dan pegorbanan sejak penulis dari kecil hingga sekarang.

11. Teman-temanku Anindita Putri Nurhasnanti, Aida Ayu Nabilla, Laytsa Rizky Fridayana, Radite Sekar Hapsari, Nafisa Majjid Tamara Rossa, Marsya Tri Laksmi Hapsari, Muhammad Nur Kamal Aryo Wibowo, Rijjal Adani, Sabrina Tasya, dan teman-teman Avenzoar 2018 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, terimakasih atas dukungan, bantuan, kasih sayang, dan doa-doanya.

Saya sebagai penulis menyadari bahwa dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari sempurna Oleh karenanya, penulis megharapkan saran untuk perbaikan dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah selanjutnya. Cukup sekian dari penulis, semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakaratuh.

Semarang, 25 November 2021

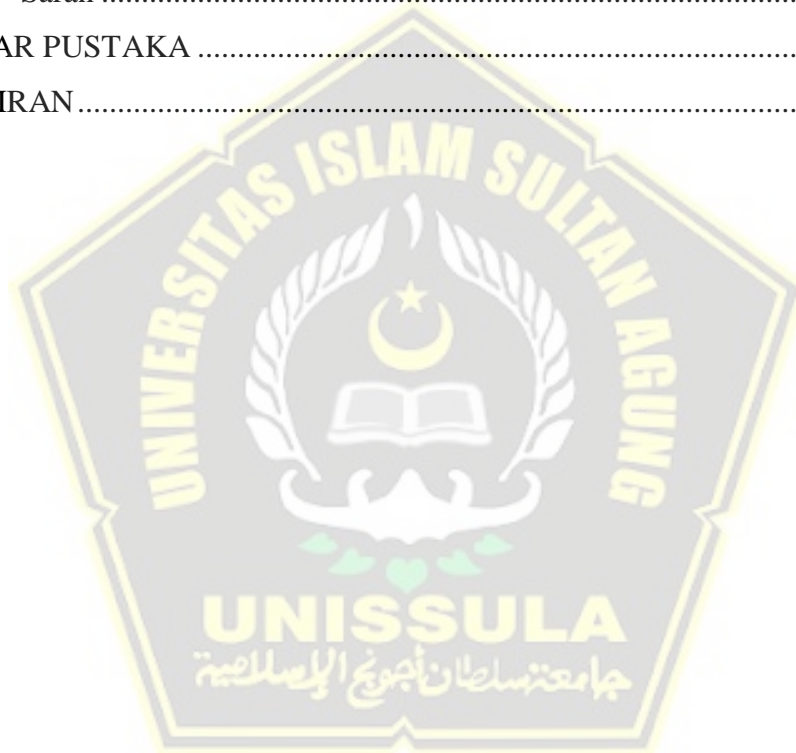
Meutia Kunprajanti

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	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. Pemeriksaan Foto Toraks.....	6
2.1.1. Sistem Skoring Foto Toraks.....	7
2.1.2. Patofisiologi Terbentuknya Infiltrat Pada Foto Toraks.....	10
2.2. Faktor Resiko COVID-19.....	15
2.2.1. Usia.....	15
2.2.2. Jenis Kelamin.....	15
2.2.3. Penyakit Komorbid.....	16
2.3. Kadar <i>HbA1c</i>	17
2.3.1. Faktor Risiko Terkait Hiperglikemia.....	18

2.3.2.	Faktor Yang Mempengaruhi Pemeriksaan Kadar <i>HbA1c</i>	23
2.3.3.	Hubungan Kadar <i>HbA1c</i> dengan gambaran Foto Toraks pada Pasien <i>COVID -19</i>	24
2.4.	Kerangka Teori	26
2.5.	Kerangka Konsep.....	27
2.6.	Hipotesis	27
BAB III METODE PENELITIAN.....		28
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	28
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional.....	28
3.2.1.	Variabel.....	28
3.2.2.	Definisi Operasional.....	28
3.3.	Populasi dan Sampel.....	30
3.3.1.	Populasi.....	30
3.3.2.	Sampel.....	30
3.4.	Data Penelitian	32
3.5.	Instrumen Penelitian	32
3.6.	Cara Penelitian.....	32
3.6.1.	Perencanaan Penelitian.....	32
3.6.2.	Pelaksanaan Penelitian.....	33
3.7.	Alur Penelitian	34
3.8.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
3.8.1.	Tempat Penelitian.....	34
3.8.2.	Waktu penelitian	34
3.9.	Pengolahan Data	35
3.9.1.	<i>Editing</i>	35
3.9.2.	<i>Coding</i>	35
3.9.3.	<i>Processing</i>	35
3.9.4.	<i>Cleaning</i>	35
3.10.	Analisis Hasil	35
3.10.1.	Analisis Univariat.....	35
3.10.2.	Analisis Bivariat.....	36

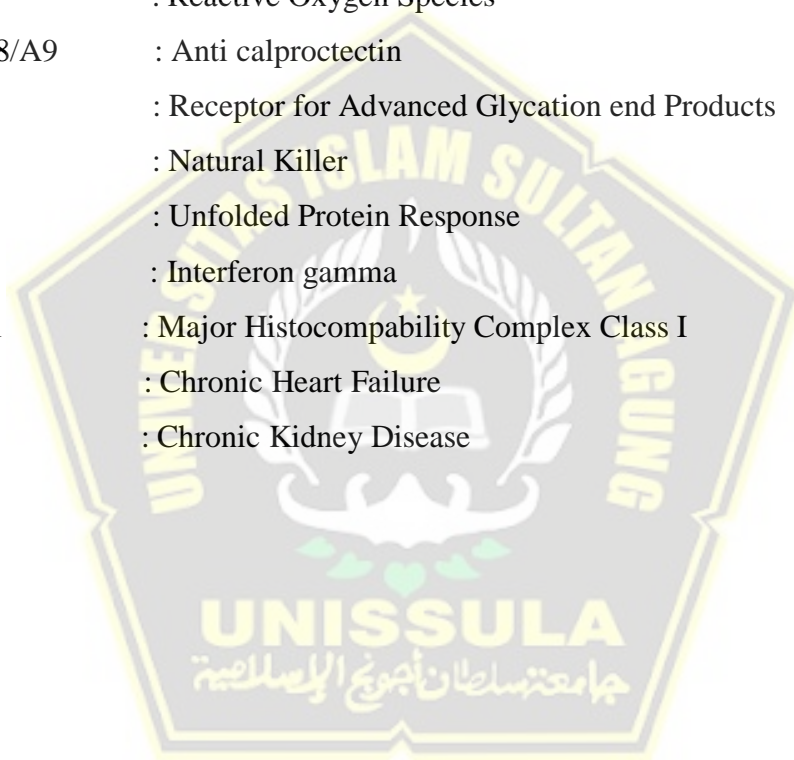
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	37
3.1. Hasil Penelitian	37
3.1.1. Analisis Univariat.....	38
3.1.2. Analisis Hubungan Faktor Risiko dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien <i>COVID-19</i> dengan Diabetes Melitus	42
3.1.3. Analisis Bivariat.....	45
3.2. Pembahasan.....	46
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	52
5.1. Simpulan	52
5.2. Saran	52
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	59



DAFTAR SINGKATAN

COVID-19	: Corona Virus Disease 2019
HbA1c	: Haemoglobin A1c
RT-PCR	: Real Time Transcription Polymerase Chain Reaction
SARS-COV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviurs-2
WHO	: World Health Organization
NETs	: Neutrophil Extracelullar Traps
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
RALE	: Radiographic Assessment of Lung Oedema
SARI	: Severe Acute Respiratory Infection SARI
S1	: Spike-1
S2	: Spike-2
ACE-2	: Angiotensin Converting Enzyme-2
RNA	: Ribonukleat Acid
APC	: Antigen Presenting Cell
CD4	: Cluster of Differentiation-4
CD8	: Cluster of Differentiation-8
IL-1 β	: Interleukin-1 β
IL-2	: Interleukin-2
IL-4	: Interleukin-4
IL-5	: Interleukin-5
IL-9	: Interleukin-9
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
IL-10	: Interleukin-10
IL-13	: Interleukin-13
IL-17	: Interleukin-17
IL-18	: Interleukin-18
IL-21	: Interleukin-21
GCS-F	: Granulocyte Colony-Stimulating Factor

MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor Alpha
MIP-1 α	: Macrophage Inflammatory Protein-1 Alpha
PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronis
ACE-I	: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor
ARBs	: Angiotensin Receptor Blockers
PDCs	: Plasmacytoid Dendritic Cell
PPAR- γ	: Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma
NLRP-3	: NLR Familiy Pyrin Domain Contaning-3
ROS	: Reactive Oxygen Species
S100A8/A9	: Anti calprotectin
RAGE	: Receptor for Advanced Glycation end Products
NK	: Natural Killer
UPR	: Unfolded Protein Response
IFN- γ	: Interferon gamma
MHC-1	: Major Histocompability Complex Class I
CHF	: Chronic Heart Failure
CKD	: Chronic Kidney Disease



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Klasifikasi Tingkatan <i>HbA1c</i>	18
Tabel 2.2.	Klasifikasikasi Faktor Yang Mempengaruhi Kadar <i>HbA1c</i>	23
Tabel 4.1.	Distribusi Frekuensi Usia.....	38
Tabel 4.2.	Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin	39
Tabel 4.3.	Distribusi Frekuensi <i>HbA1c</i>	40
Tabel 4.4.	Nilai Median Kadar <i>HbA1c</i>	40
Tabel 4.5.	Distribusi dan Frekuensi Skor Brixia.....	41
Tabel 4.6.	Hasil Tabulasi Silang Usia dengan Skor Brixia.....	42
Tabel 4.7.	Hasil Tabulasi Silang Jenis Kelamin dengan Skor Brixia	43
Tabel 4.8.	Hasil Tabulasi Silang <i>HbA1c</i> dengan Skor Brixia.....	44
Tabel 4.9.	Hasil Analisis Bivariat.....	45



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Pembagian Zona pada <i>Brixia Score</i>	8
Gambar 2.2. Skema Kerangka Teori	26
Gambar 2.3. Skema Kerangka Konsep	27
Gambar 3.1. Alur Penelitian	34
Gambar 4.1. Bagan Pemilihan Sampel	38



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Daftar pasien COVID-19 dengan Diabetes Melitus	59
Lampiran 2. Analisis Data.....	61
Lampiran 3. <i>Ethical Clearance</i>	65
Lampiran 4. Surat Izin Melakukan Penelitian.....	66
Lampiran 5. Surat Izin Melaksanakan Penelitian di RISA.....	67
Lampiran 6. Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian	68
Lampiran 7. Foto Dokumentasi Penelitian.....	69
Lampiran 8. Surat Pengantar Undangan Ujian Skripsi	71

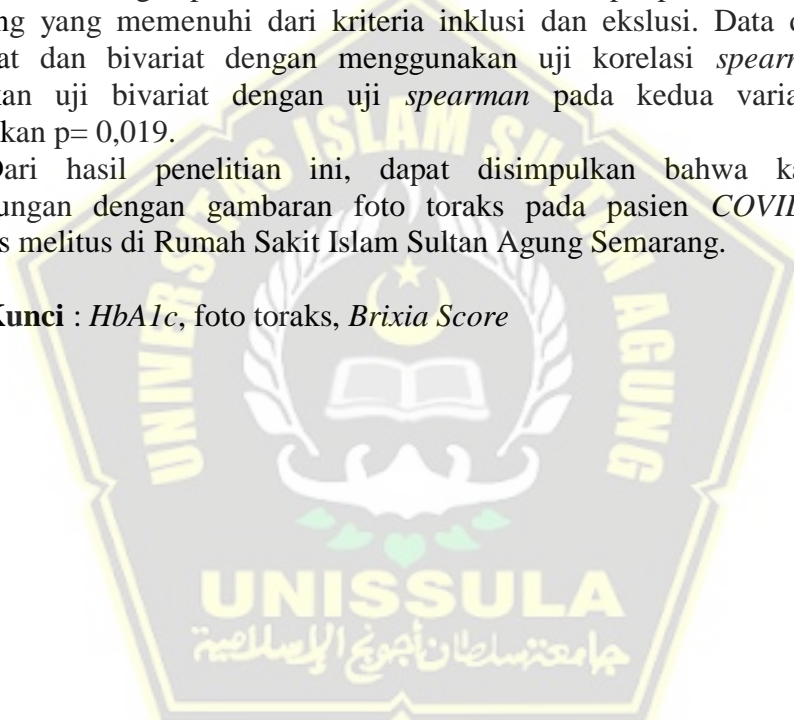


INTISARI

Adanya pandemi *COVID-19* yang sedang mewabah saat ini serta tingginya prevalensi diabetes melitus di Indonesia menjadi pertimbangan untuk mengetahui dampak infeksi *COVID-19* pada pasien dengan diabetes melitus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Hal tersebut dikaitkan dengan sistem imun yang buruk pada penderita diabetes melitus. Paramater yang baik digunakan untuk menilai glukosa darah adalah penilaian kadar *HbA1c* pasien, sedangkan paramater yang dapat digunakan untuk melihat keparahan dari penyakit yang ditimbulkan oleh infeksi *COVID-19* adalah melalui foto toraks dengan sistem penilaian *Brixia Score*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar *HbA1c* terhadap gambaran foto toraks pada pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian ini berjumlah 41 orang yang memenuhi dari kriteria inklusi dan eksklusi. Data diolah secara univariat dan bivariat dengan menggunakan uji korelasi *spearman*. Setelah dilakukan uji bivariat dengan uji *spearman* pada kedua variabel tersebut didapatkan $p= 0,019$.

Dari hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa kadar *HbA1c* berhubungan dengan gambaran foto toraks pada pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Kata Kunci : *HbA1c*, foto toraks, *Brixia Score*



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Infeksi *Corona Virus Disease-19 (COVID-19)* dapat menjadi lebih parah pada beberapa kelompok orang dengan penyakit yang komorbid seperti hipertensi, diabetes, kanker, gangguan jantung, gangguan paru dan pada orang lanjut usia (KemenkesRI, 2020). Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Merzon et al (2020) menunjukkan bahwa pasien rawat inap didominasi oleh pasien yang memiliki kadar *Haemoglobin A1c (HbA1c)* yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak dirawat inap. Kadar *HbA1c* pada pasien rawat inap tersebut sekitar 8%; 8,9%; dan \geq 9%. Pasien diabetes dengan kadar *HbA1c* yang tinggi berisiko untuk terjadinya komplikasi. Kadar *HbA1c* yang tinggi pada pasien *COVID-19* juga dapat meningkatkan keparahan penyakit sehingga kadar *HbA1c* dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan *COVID-19* (Merzon et al., 2020; Wang, Du and Zhu, 2020).

Hingga saat ini penegakkan diagnosis pada pasien *COVID-19* masih menggunakan *Real Time Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)* yang merupakan baku emas untuk diagnosis *COVID-19* tetapi tidak sedikit yang menunjukkan hasil negatif palsu (Jiang et al., 2020). Jumlah infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviurs-2 (SARS-COV-2)* yang terus mengalami peningkatan memerlukan adanya penanganan darurat

untuk melakukan diagnosis dan evaluasi pasien dengan hasil skrining *RT-PCR* awal negatif (Ippolito *et al.*, 2020).

Borghesi dan Maroldi (2020) memperkenalkan sebuah sistem skor foto toraks untuk menilai perkembangan dan seberapa berat kerusakan paru-paru pada pasien *COVID-19*. Sistem skor tersebut disebut dengan *Brixia Score*. Foto toraks merupakan pemeriksaan radiologi yang digunakan untuk *screening* karena harganya yang relatif lebih murah dibandingkan dengan pemeriksaan radiologi yang lainnya (Yueniwati, 2014). Alat diagnostik radiologi yang lainnya mungkin tidak dijumpai di rumah sakit pada setiap daerah sehingga foto toraks dapat menjadi pemeriksaan penunjang pilihan utama dalam keadaan darurat (Ippolito *et al.*, 2020).

Menurut data dari *World Health Organization (WHO)* pada tanggal 2 Maret 2020, kasus *COVID-19* pertama kali ditemukan di Indonesia sebanyak 2 kasus (WHO, 2020b). Pada tanggal 13 April 2021, kasus terkonfirmasi positif *COVID-19* di dunia dilaporkan sebanyak 136.115.434, sedangkan di Indonesia terdapat 1.577.526 kasus (KemenkesRI, 2021; WHO, 2021). Salah satu penyakit komorbid di Indonesia yang terus mengalami peningkatan adalah diabetes melitus. Berdasarkan Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 mencatat bahwa pada tahun 2013 - 2018 terjadi peningkatan prevalensi diabetes melitus hampir di seluruh provinsi di Indonesia kecuali pada provinsi Nusa Tenggara Timur. Prevalensi Diabetes Melitus pada tahun 2013 di Indonesia berkisar 6,9 % kemudian pada tahun 2018 terjadi peningkatan menjadi 8,5% (Riskesdas, 2018).

Saat terinfeksi oleh *SARS-COV-2* tubuh akan terlebih dahulu mengeluarkan neutrofil untuk mengeliminasi patogen. Neutrofil yang dikeluarkan dapat membentuk struktur yang disebut dengan *Neutrophil Extracellular Traps (NETs)* (Barnes *et al.*, 2020) Kondisi hiperglikemia mengakibatkan disfungsi sistem imun yang akan menyebabkan kegagalan dalam mengeliminasi virus yang berdampak pada keparahan penyakit (Daryabor *et al.*, 2020). Pada kondisi hiperglikemia, neutrofil juga akan diaktifkan untuk membentuk *NETs* (Daryabor *et al.*, 2020). Akibat dari terbentuknya *NETs* akan meningkatkan kerusakan paru-paru dan menyebabkan gangguan pada sistem pernapasan yang dapat terlihat sebagai infiltrat pada gambaran foto toraks pada pasien (Radermecker *et al.*, 2020).

Skor Brixia yang tinggi merupakan salah satu faktor prediktif tingkat mortalitas di rumah sakit (Borghesi *et al.*, 2020). Hasil pemeriksaan foto toraks merupakan screening yang baik untuk memprediksi dari keparahan penyakit dan dapat menjadi pertimbangan penatalaksanaan pasien selanjutnya (Yasin and Gouda, 2020). Sesuai dengan penjabaran yang telah disampaikan penulis diatas maka peneliti ingin meneliti dan mengkaji apakah ada hubungan kadar *HbA1c* dengan gambaran foto toraks pada pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar *HbA1c* dengan gambaran foto toraks pada pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis hubungan kadar *HbA1c* dengan gambaran foto toraks pada pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui nilai median kadar *HbA1c* pada pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus

1.3.2.2. Untuk mengetahui gambaran foto toraks pada pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus

1.3.2.3. Untuk mengetahui kekuatan hubungan antara kedua variabel

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1.4.1.1. Hasil penelitian ini dapat memberikan sumbangan pemikiran data dalam bidang ilmu Kedokteran.

1.4.1.2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu memperkirakan derajat keparahan kerusakan paru pada pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pemeriksaan Foto Toraks

SARS-COV-2 adalah virus yang menimbulkan *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*, pneumonia berat, menyebabkan kegagalan multi organ hingga berujung kematian dan dapat ditularkan dari manusia ke manusia. Diagnostik kasus *SARS-COV-2* sangat diperlukan untuk mencegah penularan, mengetahui epidemiologi, dan mengelola pasien (Ippolito *et al.*, 2020).

Pemeriksaan yang dapat digunakan untuk dapat mendiagnosis infeksi *COVID-19* diantaranya adalah pemeriksaan laboratorium meliputi hematologi rutin, hitung jenis, fungsi ginjal, elektrolit, analisis gas darah, hemostasis, laktat, dan prokalsitonin, pemeriksaan radiologi pemeriksaan antigen-antibodi (uji serologi), dan pemeriksaan virologi dengan *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)* (Susilo *et al.*, 2020).

Hingga saat ini penegakkan diagnosis pada pasien *COVID-19* masih menggunakan *Real Time Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)* yang merupakan baku emas untuk diagnosis *COVID-19*. Tetapi tidak sedikit yang menunjukkan hasil negatif palsu. Oleh karena itu pemeriksaann penunjang lainnya diperlukan untuk membantu menegakkan diagnosis *COVID-19* seperti salah satunya yaitu melalui pemeriksaan radiologi. Pemeriksaan radiologi yang dapat digunakan salah satunya yaitu pemeriksaan foto toraks (Jiang *et al.*, 2020).

Pemeriksaan laboratorium akan membutuhkan waktu yang lama dan tidak tersedia dengan cepat untuk penderita yang dicurigai terinfeksi. Foto toraks merupakan pemeriksaan radiologi rutin yang tersedia di rumah sakit. Dalam keadaan darurat, foto toraks dapat digunakan untuk melakukan diagnosis dan evaluasi pasien yang terinfeksi *SARS-COV-2*. Selain itu, foto toraks dapat digunakan untuk mendeteksi kelainan paru-paru sekaligus sebagai alat skrining pasien dengan hasil skrining *RT-PCR* negatif (Ippolito *et al.*, 2020).

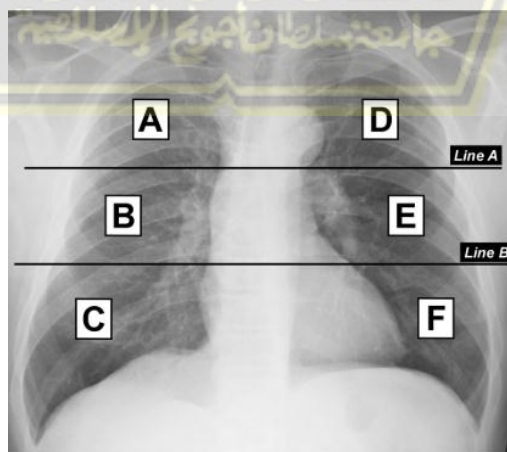
Pemeriksaan dengan foto toraks dilakukan menggunakan protokol lokal yang biasa digunakan dan gambar diambil dalam proyeksi antero posterior. Dari foto toraks kita dapat menilai lokasi dan distribusi kelainan parenkim yang meliputi kekeruhan alveolar, kekeruhan atau penebalan interstisial, kekeruhan alveolar dengan konsolidasi, konsolidasi, dan efusi pleura. Lokasi dari lesi dapat ditemukan pada bagian superior, tengah, dan inferior sehingga membagi paru menjadi tiga bagian. Lesi dapat melibatkan satu bagian yang disebut dengan lesi fokal, lesi multipel saat melibatkan banyak bagian dan dapat dijumpai pada salah satu paru (unilateral) atau dikedua paru (bilateral) (Ippolito *et al.*, 2020).

2.1.1. Sistem Skoring Foto Toraks

Terdapat beberapa sistem skoring untuk menilai keparahan dan perkembangan paru-paru pada pasien *COVID-19*.

a. Brixia Score

Brixia Score merupakan salah satu sistem skoring foto toraks yang dapat digunakan pada pasien *COVID-19*. Mula-mula gambar paru-paru diambil secara anteroposterior atau posteroanterior dan terdapat 2 tahap untuk menentukan skornya. Tahap pertama, paru-paru bagian frontal dibagi menjadi 6 zona yaitu zona atas (A dan D), zona tengah (B dan E), dan zona bawah (C dan F). Tahap kedua yaitu memberi skor pada tiap zona sesuai dengan kelainan yang ada. Skor 0 diberikan jika tidak ditemukan kelainan pada paru; 1 apabila ditemukan infiltrat pada interstisial; 2 ditemukan infiltrat pada interstisial dan alveolar, predominant interstisial; dan 3 apabila infiltrat terdapat pada interstisial dan alveolar, predominant alveolar. Setelah itu, skor dari setiap zona paru dapat dijumlahkan. Secara keseluruhan didapatkan skor mulai dari 0 hingga 18 (Borghesi and Maroldi, 2020).



Gambar 2.1. Pembagian Zona pada *Brixia Score*
Sumber : (Borghesi and Maroldi, 2020)

b. RALE Score

Sistem skoring kedua yang dapat digunakan adalah sistem skoring *Radiographic Assessment of Lung Oedema (RALE)*. Masing-masing paru diberi skor 0-4 berdasarkan keterlibatan paru-paru. Diberi skor 0 apabila tidak ada keterlibatan paru-paru; diberi skor 1 apabila terdapat keterlibatan paru >25 %; Diberi skor 2 apabila terdapat keterlibatan paru 25-50 %; skor 3 jika keterlibatan paru 50-75 %; skor 4 apabila keterlibatan paru > 75 % (Warren *et al.*, 2018).

c. Sistem SARI

Untuk melihat tingkat keparahan dari kelainan paru juga dapat digunakan sistem *Severe Acute Respiratory Infection (SARI)*. Terdapat 5 kategori dalam penilaian menggunakan sistem ini. Kategori 1 yaitu apabila gambar foto toraks normal; kategori 2 apabila ditemukan atelektasis yang tidak merata dengan atau hiperinflasi dengan atau penebalan dinding bronkial; kategori 3 apabila terdapat konsolidasi yang fokus; kategori 4 apabila terdapat konsolidasi multifokal; dan kategori 5 apabila terdapat perubahan alveolar yang difus (Taylor *et al.*, 2015).

Dari ketiga *score* yang ada saya menggunakan *Brixia score* untuk menginterpretasikan gambaran foto toraks pada pasien *COVID-19* yang akan dibaca oleh dokter spesialis radiologi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

2.1.2. Patofisiologi Terbentuknya Infiltrat Pada Foto Toraks

2.1.2.1. Patofisiologi Sistem Imun Terkait COVID-19

Virus korona terdiri dari empat protein struktural yaitu *Spike(S)*, *Membran (M)*, *Amplop (A)*, dan *Nucleokapsid (N)*. *Spike* terdiri dari dari glikoprotein yang menentukan keragaman virus dan tropisme inang. Terdapat dua unit fungsional dari spike yaitu *Spike 1 (S1)* yang berfungsi mengikat reseptor inang dan *Spike 2 (S2)* yang berfungsi untuk fusi dari membran virus dan sel. Perjalanan penyakit pada *COVID-19* berawal dari virus yang berhasil menginvasi sel inang dan dapat bereplikasi menjadi lebih banyak. Mekanisme *SARS-CoV-2* untuk menginvasi sel inang terdiri dari beberapa tahap. Saat pertama kali virus masuk ke tubuh sel inang, virus tersebut akan berikatan dengan reseptor yang ada pada tubuh sel inang, yaitu reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2)*. Ekspresi dari *ACE-2* ini dapat ditemukan pada paru-paru, jantung, ileum, ginjal dan kandung kemih (Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Tahapan pertama ini disebut sebagai tahap perlekatan. Setelah melekat pada reseptornya virus melanjutkan tahap selanjutnya yaitu tahap penetrasi dengan cara memasuki sel inang melalui proses endositosis atau fusi membran. Virus

yang telah berhasil masuk ke dalam sel inang akan melepaskan *Ribonukleat Acid (RNA)* nya ke dalam nukleus untuk melakukan replikasi. Protein *m-RNA* yang dimiliki virus digunakan untuk tahap biosintesis yaitu membuat protein virus. Setelah partikel virus baru terbentuk maka virus tersebut akan memasuki tahap pematangan. Kemudian virus yang telah matur dapat dilepaskan (Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Pada sisi apikal dari sel epitel paru di ruang alveolar reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2)* sangat banyak ditemukan. Saat virus berhasil masuk dan menyerang sel epitel tersebut maka dapat terjadi cedera paru. Oleh karena itu, cedera paru sering terlihat pada saluran napas bagian distal. Sel epitel, sel makrofag alveolar, dan sel dendritik merupakan tiga komponen utama *sel innate* pada saluran napas. Sel dendritik berada dibawah epitel dan sel makrofag berada di sisi apikal epitel. Keduanya berperan sebagai kekebalan *innate* untuk melawan virus hingga kekebalan adaptif muncul. Virus dipresentasikan melalui sel dendritik dan makrofag yang berperan sebagai *Antigen Presenting Cell (APC)* setelah itu menuju kelenjar getah bening dan menyajikan virus kepada sel T. Hal tersebut menyebabkan aktivasi dari sel *Cluster of*

Differentiation-4 (CD4) dan sel *Cluster of Differentiation-8 (CD8)*. Keduanya sangat berperan penting untuk membasmi virus. Anitibodi spesifik untuk virus dihasilkan dari sel B yang diaktifasi oleh sel *CD4* sedangkan sel *CD8* berperan dalam membunuh sel yang terinfeksi virus (Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Lymphopenia, penurunan sel T pada darah dan peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), *Granulocyte- Colony Stimulating Factor (G-CSF)*, *Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP1)*, *Macrophage Inflammatory Protein-1 Alpha (MIP-1 α)*, dan *Tumor Necrosis Factor- Alpha (TNF- α)* ditemukan pada pasien COVID-19 dengan penyakit parah. Semakin parah penyakit maka semakin tinggi kadar IL-6 di dalam tubuh. *Granulocyte- Colony Stimulating Factor (G-CSF)* yang dihasilkan dari sel T juga mengeluarkan IL-6 dan dapat menyebabkan kerusakan berlebihan pada paru (Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Dengan adanya respon inflamasi, epitel paru yang telah dirusak oleh virus menghasilkan *IL-6* dan *IL-8*. *Interleukin-8 (IL-8)* berperan sebagai kemoatraktan yang akan memanggil neutrofil dan sel T ke tempat terjadinya inflamasi. Infiltrasi pada paru-paru dimungkinkan berisi sel-

sel radang yang mayoritasnya adalah neutrofil. Hal tersebut menyebabkan cedera pada paru-paru. Pada kasus parah ditemukan adanya sel T sitotoksik patologi yang berasal dari sel CD4+T yang dapat membantu untuk membunuh virus akan tetapi juga dapat menyebabkan cedera pada paru-paru. *GM-CSF* yang dikeluarkan oleh sel T sitotoksik patologi akan direspon oleh monosit. Adanya *CD14* +, *CD16* +, monosit inflamasi, dan ekspresi IL-6 yang tinggi dimungkinkan akan segera menimbulkan perkembangan respon inflamasi sistemik (Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Selain pada saluran pernapasan, reseptor *ACE-2* juga ditemukan pada endothel. Fungsi dari endothel adalah untuk meregulasi trombotik, fibrinolisis, dan sebagai anti agregrasi. Apabila virus menyerang endothel maka akan ditemukan adanya thrombosis, emboli paru, dan hiperkoagulasi sebagai tanda adanya cedera pada endothel. Hal ini juga dapat memfasilitasi virus untuk melakukan invasi (Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

2.1.2.2. *Infiltrat Pada Foto Toraks*

Neutrofil merupakan salah satu jenis sel darah putih yang beredar dalam tubuh dengan jumlah yang banyak. Pada kasus *COVID-19* terutama pada kasus yang parah

dikaitkan dengan peningkatan neutrofil dan kadar serum kemoatraktan neutrofil yaitu IL-8 yang mana dapat menyebabkan perburukan dari penyakit. Infiltrasi dari neutrofil pada paru-paru pasien *COVID-19* memiliki kemampuan untuk membentuk struktur ekstraseluler yang mengandung DNA seperti protein histon dan protein granula yang disebut sebagai *Neutrophil Extracellular Traps (NETs)*. Struktur ekstraseluler tersebut dapat ditemukan terutama pada daerah yang dituju oleh neutrofil dan makrofag dan dapat ditemukan pada jalan napas, interstitial, dan vaskular kompartemen paru-paru pada pasien *COVID-19* (Radermecker *et al.*, 2020).

Keberadaan *NETs* pada kompartemen jalan napas dapat memperburuk dari kerusakan paru-paru dan menyebabkan gangguan pertukaran gas. Hal ini diakibatkan karena *NETs* dapat mengaktifkan faktor koagulasi yang memicu pembentukan dari fibrin dan trombi kaya fibrin sehingga akan membentuk terjadinya fibrosis paru. Selain itu, *NETs* juga berkontribusi dalam badai sitokin pada *COVID-19* dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas akibat dari proses peradangan, trombotik, dan fibrosis pada obstruksi jalan napas (Radermecker *et al.*, 2020).

2.2. Faktor Resiko COVID-19

Terdapat beberapa faktor resiko yang mengakibatkan seseorang lebih mudah untuk terinfeksi oleh *SARS-COV-2* dan menimbulkan manifestasi klinis yang lebih parah. Beberapa faktor resiko tersebut yaitu :

2.2.1. Usia

Seiring bertambahnya usia, resiko kematian akibat penyakit tidak hanya terjadi pada penyakit *COVID-19*. Pada usia tua, produksi sel T dan sel B naif menurun, fungsi sel-sel imun bawaan juga terganggu yang menyebabkan sel imun tidak diaktifkan secara efisien dan proses perkembangan respon imun adaptif tidak terkoordinasi dengan baik. Hal ini mengakibatkan efektivitas untuk mengeliminasi kuman dalam tubuh menjadi menurun dan memicu pengeluaran sitokin dari sel imun yang teraktifasi secara berlebihan sehingga terjadi badai sitokin. Aktivasi kronis dari sistem kekebalan bawaan menyebabkan peradangan sistemik subklinis kronis pada usia tua yang dapat memperparah penyakit pada pasien lanjut usia dengan *COVID-19* (Kang and Jung, 2020).

2.2.2. Jenis Kelamin

Tingkat keparahan pada pasien *COVID-19* yang berjenis kelamin pria akan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang berjenis kelamin wanita. Hal ini dibuktikan dengan tingkat mortalitas pada pasien pria yang lebih tinggi. Kondisi ini disebabkan karena terdapatnya faktor komorbiditas seperti hipertensi, penyakit

kardiovaskular, dan penyakit paru-paru yang dikaitkan dengan gaya hidup pria seperti merokok dan konsumsi alkohol (The Lancet, 2020). Tubuh akan lebih sulit untuk mengeliminasi virus dikarenakan fungsi paru yang telah rusak karena kebiasaan merokok (WHO, 2020f).

2.2.3. Penyakit Komorbid

Penyakit komorbid merupakan penyakit yang sudah ada sebelumnya pada pasien seperti diabetes, hipertensi, penyakit paru, penyakit hati, penyakit ginjal, pasien kanker dengan kemoterapi, perokok, penerima transplantasi, dan pasien yang menggunakan steroid secara kronis (CDC, 2019). Pada pasien diabetes terdapat peningkatan serum biomarker inflamasi yang menciptakan lingkungan pro-inflamasi sehingga meningkatkan keparahan penyakit. Sistem kekebalan tubuh yang menurun pada penderita diabetes juga mengakibatkan penderita diabetes mudah terinfeksi oleh *SARS-COV-2*. Reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2* (*ACE-2*) yang menjadi perlekatan virus juga diekspresikan oleh pankreas sehingga jika terjadi infeksi maka dapat terjadi fluktuasi yang tajam pada gula darah (Zhong *et al.*, 2021).

Pada pasien kanker dapat terjadi kondisi immunosupresi yang disebabkan karena penyakit itu sendiri maupun akibat pengobatan kanker yaitu kemoterapi. Kondisi immunosupresi ini akan meningkatkan tingkat keparahan dari infeksi (Al-Quteimat and

Amer, 2020). Pasien dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) dapat mengalami keparahan pada penyakitnya apabila terdapat eksarvasi akut. Eksarvasi akut tersebut dapat terjadi karena infeksi bakteri dan virus seperti *SARS-COV-2*. Hal ini akan memperberat keadaan pada pasien dengan PPOK. Ekspresi *ACE-2* yang tinggi pada pasien PPOK juga akan mengakibatkan perlekatan virus dalam jumlah besar (Pranata *et al.*, 2020). Hal serupa juga terjadi pada pasien dengan hipertensi yang mendapatkan terapi *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I)* dan *Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)* yang akan meningkatkan ekspresi dari *ACE-2* sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi (Lippi, Wong and Henry, 2020).

2.3. Kadar *HbA1c*

Hemoglobin pada dewasa normal tersusun atas *HbA* ($\alpha_2\beta_2$), *HbA2* ($\alpha_2\delta_2$), dan *HbF* ($\alpha_2\gamma_2$). *HbA* merupakan penyusun terbanyak dari haemoglobin. Hasil pecahan dari *HbA* adalah *HbA1* yang mana akan terpecah lagi salah satunya menjadi *HbA1c*. Proses terbentuknya *HbA1c* disebabkan oleh hemoglobin dan glukosa yang saling berinteraksi. Pembentukan hemoglobin terglukasi merupakan rangkaian proses fisiologis tubuh yang mana apabila kadar glukosa dalam darah meningkat maka kadar *HbA1c* juga akan meningkat. Oleh karena itu, analisis kadar *HbA1c* dalam darah dapat memberikan gambaran kadar glukosa rata-rata individu dalam dua hingga tiga bulan terakhir (Sherwani *et al.*, 2016).

Pada pasien dengan kadar gula yang tinggi memiliki resiko untuk terjadinya penyakit yang lebih parah. Respon kekebalan terhadap infeksi virus terganggu pada penderita diabetes. Hal ini disebabkan karena terjadi peningkatan kadar jaringan adiposa adipokin, interferon, dan TNF- α dan pengeluaran sitokin seperti *IL-1 β* , *IL-2*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-10*, *IFN- γ* , *IP-10*, *G-CSF*, *MIP1 α* , *serum feritinin*, *fibrinogen*, *plasminogen*, *CRP*, dan *d-dimer* pada pasien diabetes. Selain itu, fungsi dari komponen penyusun sistem imun juga mengalami kerusakan sehingga menyebabkan gangguan dalam pembersihan *SARS-COV 2* dalam tubuh. Dikarenakan hal tersebut maka pasien memerlukan perawatan yang lebih intensif selama terinfeksi virus *SARS-COV2* (Daryabor *et al.*, 2020).

Tabel 2.1. Klasifikasi Tingkatan HbA1c

<i>HbA1c</i> Ringan	<i>HbA1c</i> Sedang	<i>HbA1c</i> Berat
6,5 % - 7,5 %	7,5 % - 9 %	> 9 %

Sumber: (Soelistijo *et al.*, 2019).

2.3.1. Faktor Risiko Terkait Hiperglikemia

Sistem imun penderita diabetes berbeda dengan orang normal. Penderita diabetes akan mengalami gangguan fungsi pada komponen penyusun sistem imunnya sehingga mudah terkena infeksi (Tandra, 2013). Pada umumnya apabila seseorang terinfeksi oleh mikroorganisme maka tubuh akan merekrut sel dendritik yang akan berperan sebagai *Antigen Presenting Cell (APC)*, dengan adanya sel dendritik maka sistem imun *innate* dan sistem imun adaptif dapat saling berinteraksi. Akan tetapi pada penderita diabetes terdapat penurunan jumlah sel dendritik dan pematangan sel monosit menjadi

sel dendritik juga terganggu. Selain itu, pada pasien yang kontrol glukosanya kurang baik yaitu dengan kadar $HbA1c \geq 7\%$ memiliki jumlah *Plasmacytoid Dendritic Cell (PDCs)* yang lebih rendah dibandingkan pasien yang kadar glukosanya terkontrol baik yaitu dengan kadar $HbA1c \leq 7\%$. Hal ini menyebabkan pasien dengan kontrol glukosa yang kurang baik rentan terhadap infeksi oportunistik (Daryabor *et al.*, 2020).

Selain sel dendritik, sel makrofag juga mengalami penurunan fungsi. Peran makrofag dalam melakukan perbaikan jaringan melalui dua langkah, langkah pertama makrofag akan berperan sebagai pro-inflamasi agar dapat membersihkan patogen selanjutnya pada langkah kedua makrofag akan berperan sebagai anti-inflamasi dengan menyelesaikan peradangan dan membantu pada proses perbaikan jaringan. Pada kondisi patologis seperti diabetes, terdapat kegagalan perubahan peran makrofag sebagai pro-inflamasi menjadi anti-inflamasi. Dalam proses perbaikan jaringan, *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR- γ)* akan membantu proses perbaikan jaringan dengan cara menekan makrofag untuk tidak menghasilkan sitokin. Namun hal itu berbeda dengan penderita diabetes, ekspresi dari (*PPAR- γ*) justru mengalami penurunan sehingga akan menunda proses penyembuhan. Akibat dari penurunan (*PPAR- γ*) juga akan meningkatkan aktivitas dari *NLRP-3 (NLR Family Pyrin Domain Containing-3)* yang akan menginduksi

pengeluaran *Interleukin-1 β* (*IL-1 β*) dan *Interleukin-18* (*IL-18*) yang akan menyebabkan inflamasi yang kronik (Daryabor *et al.*, 2020).

Peradangan pada sel islet, malfungsi dari sel- β , dan apoptosis juga terjadi pada penderita diabetes. Sel- β yang mengalami apoptosis nantinya akan di fagositosis oleh sel makrofag dan apabila berlebihan dapat menyebabkan permeabilisasi lisosom, terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (*ROS*), aktivasi peradangan, dan sekresi sitokin pro-inflamasi. Hal ini yang merupakan penyebab dari terganggunya fungsi dari makrofag (Daryabor *et al.*, 2020).

Pada lingkungan hiperglikemia, neutrofil diaktifkan dan memproduksi *ROS* dalam jumlah yang banyak sehingga dapat mengakibatkan organ mengalami cedera. Neutrofil juga akan melepaskan *NETs* yang akan menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah dan memperpanjang proses penyembuhan luka. Selain itu, neutrofil menghasilkan *Anti calprotectin* (*SI00A8/A9*) yang akan berinteraksi dengan *Receptor for Advanced Glycation end Products* (*RAGE*) pada permukaan sel kupfer dan mensintesis *IL-6* (Daryabor *et al.*, 2020).

Kondisi hiperglikemia juga mengakibatkan disfungsi dari sel *Natural Killer* (*NK*) terutama pada kondisi hiperglikemia kronis dan meningkatkan ekspresi gen *Unfolded Protein Response* (*UPR*) yang menyebabkan apoptosis dari sel *Natural Killer* (*NK*). Karena proses peradangan yang meningkat pada orang diabetes maka akan memicu

perekrutan dari sel *NKT* yang menghasilkan berbagai macam sitokin seperti *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF)*, *interferon gamma (IFN- γ)*, *faktor nekrosis tumor (TNF- α)*, Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-5 (IL-5), Interleukin-9 (IL-9), Interleukin-10 (IL-10), Interleukin-13 (IL-13), Interleukin-17 (IL-17), dan Interleukin-21 (IL-21). Titer antibodi mengalami penurunan dan kekebalan humoral dapat terganggu karena adanya proses glikasi immunoglobulin yang menyebabkan penurunan kemampuan antibodi dalam mengeliminasi virus. Produksi sel T yang dihasilkan pada penderita diabetes akan lebih sedikit dan tidak dapat berfungsi dengan baik (Daryabor *et al.*, 2020).

Dalam sistem kekebalan tubuh terdapat sistem komplemen yang termasuk dalam mekanisme kekebalan humoral. Jika sistem komplemen diinduksi maka akan memediasi dari produksi antibodi sel B. Dengan adanya sistem komplemen maka tubuh dapat mempromosikan opsonisasi dan fagositosis mikroorganisme oleh makrofag dan neutrofil. Selain itu, sistem komplemen menyebabkan lisisnya mikroorganisme. Pada pasien dengan diabetes melitus kandungan *C4* pada tubuh akan mengalami penurunan sehingga menyebabkan disfungsi dari neutrofil dan penurunan respon terhadap sitokin. Produksi *IL-1* dan *IL-6* pada pasien diabetes lebih

banyak dibandingkan dengan produksi sel mononuklear dan sel monosit (Klekotka, Mizgala and Król, 2015).

Peningkatan kadar *HbA1c* terjadi secara bersamaan dengan peningkatan glikasi imunoglobulin pada penderita diabetes dan hal ini dapat menyebabkan antibody tidak dapat menjalankan fungsinya dengan baik. Beberapa efek yang ditimbulkan akibat meningkatnya glikolisasi yaitu terhambatnya produksi Interleukin-10(IL-10), penurunan *IFN- γ* dan *TNF- α* , sekaligus mengurangi ekspresi sel myeloid pada permukaan *Major Histocompatibility Complex Class I (MHC-1)* yang mempengaruhi sistem kekebalan tubuh. Keadaan hiperglikemia mengakibatkan terganggunya mobilisasi dan apoptosis dari sel leukosit, mengganggu proses kemotaksis dan aktivitas fagositik selain itu juga dapat menyebabkan jaringan mengalami stress oksidatif. Penderita diabetes yang mengalami infeksi dapat menyebabkan terjadinya komplikasi (Klekotka, Mizgala and Król, 2015).

Penderita *COVID-19* dengan diabetes memiliki resiko tinggi terjadinya perburukan penyakit terutama pada pasien yang memiliki *HbA1c* yang tidak terkontrol dengan baik. Diabetes dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pada infeksi virus dan merupakan faktor resiko untuk terjadinya prognosis yang lebih buruk pada penderita *COVID-19*. *HbA1c* merupakan indikator yang baik dalam menggambarkan kadar glukosa darah pada manusia. Pada pasien

dengan kontrol *HbA1c* yang buruk lebih rentan untuk terjadinya infeksi dan memiliki prognosis yang lebih buruk. Penderita *COVID-19* dengan diabetes terjadi demam yang lebih tinggi dibandingkan dengan penderita *COVID-19* tanpa diabetes. Oleh karena itu, mengontrol glukosa darah merupakan hal yang penting untuk meningkatkan sistem imun selama infeksi *COVID-19* (Liu *et al.*, 2020).

2.3.2. Faktor Yang Mempengaruhi Pemeriksaan Kadar *HbA1c*

Dalam pemeriksaan kadar *HbA1c* terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan diantaranya sebagai berikut:

Tabel 2.2. Klasifikasi Faktor Yang Mempengaruhi Kadar *HbA1c*

Negatif Palsu	Positif Palsu
Peningkatan Produksi Sel Darah Merah	Anemia Defisiensi Zat Besi
Kehamilan	Anemia (infeksi, tumor)
Perdarahan	Splenektomi
Transfusi Darah	Anemia Aplastik
Konsumsi erythropoietin	Thalasemia
Konsumsi Suplementasi Besi	Alkoholism
Anemia Hemolitik	Obat-obatan (kontrasepsi oral, antibiotik golongan beta laktam, imunosupresan, protease inhibitor)
Penyakit Gagal Ginjal Kronis	Hipertrigliserid
Sirosis Hepatis	Transplantasi Organ
Defisiensi Asam Folat	Pasien Lanjut Usia
Hemoglobinopati (HbS, HbC, HbD)	Uremia
Sferositosis	

Sumber: (Heinemann and Freckmann, 2015).

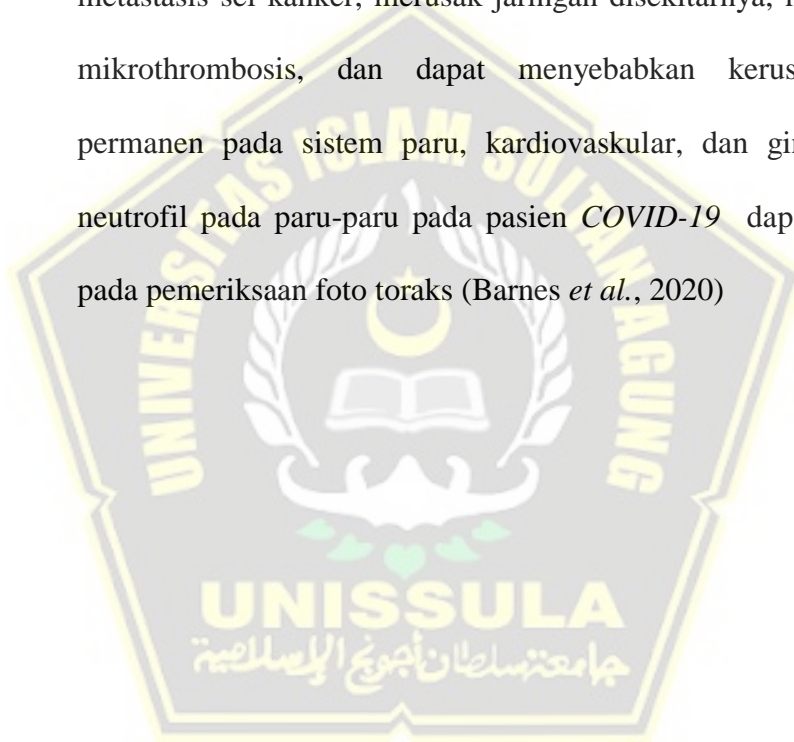
2.3.3. Hubungan Kadar *HbA1c* dengan gambaran Foto Toraks pada Pasien *COVID-19*

Pembentukan *HbA1c* merupakan suatu proses fisiologis yang normal. Akan tetapi apabila terdapat peningkatan glukosa plasma maka kadar hemoglobin terglukasi juga akan mengalami peningkatan. Dengan mengetahui kadar *HbA1c* seseorang dapat memperkirakan kadar glukosa darah rata-rata dari dua hingga tiga bulan terakhir (Sherwani *et al.*, 2016).

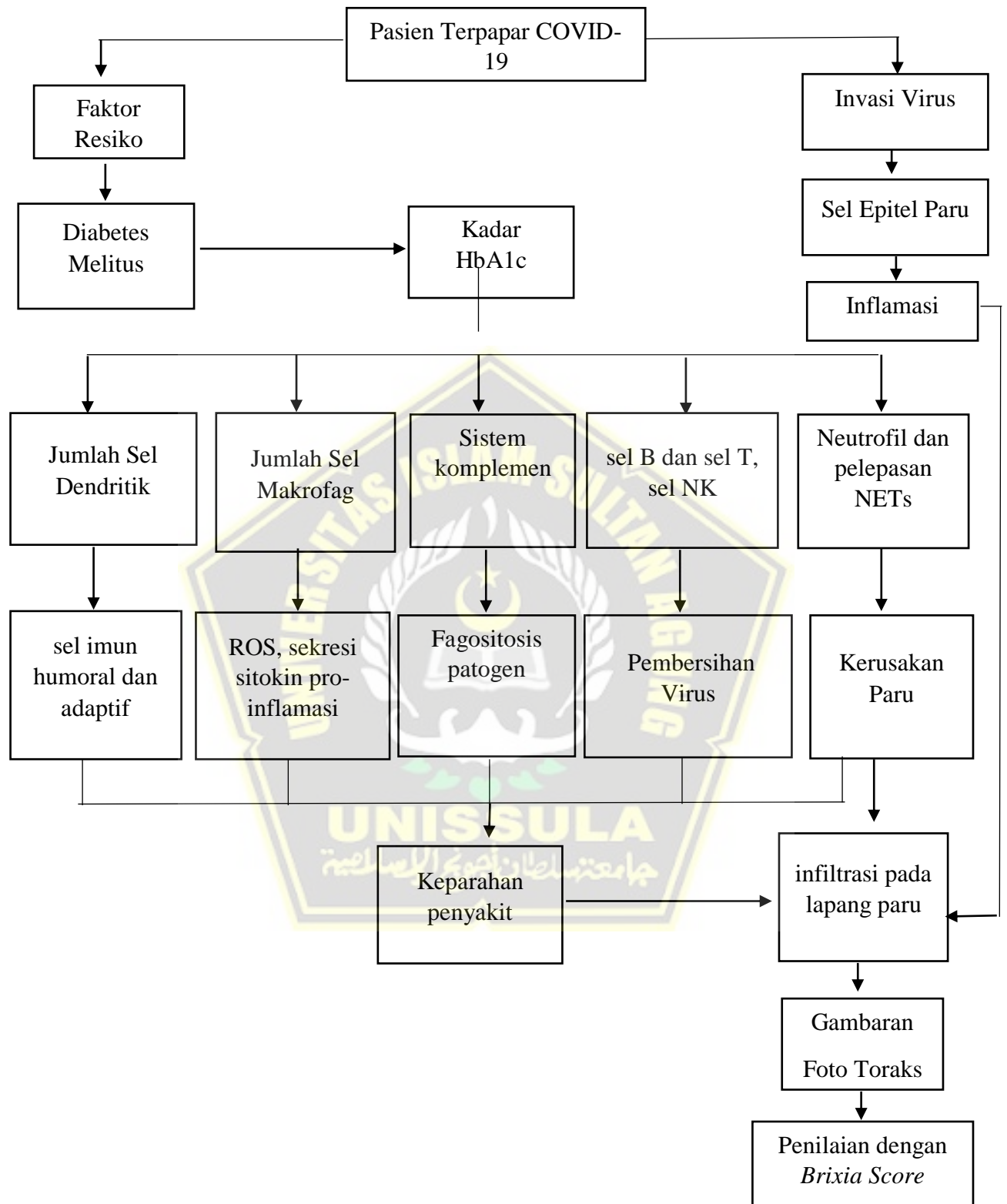
Diabetes merupakan faktor resiko mortalitas dan morbiditas pada pasien *COVID-19*. Selain itu, diabetes dapat memperparah infeksi *SARS-COV-2* dengan merusak respon imun adaptif terhadap virus dan meningkatkan reaksi inflamasi. Terdapat beberapa kecacatan pada kekebalan yaitu tanggapan $\text{IFN-}\gamma$ anti virus yang tumpul, tertundanya aktivasi sel CD4^+ , dan berkurangnya sel T regulator. Hal ini menyebabkan terjadinya hiperinfeksi (Pugliese *et al.*, 2020).

Hiperglikemia merupakan prediktor yang dapat digunakan untuk pencitraan radiografi *SARS-COV-2*. Dengan adanya hiperglikemia maka akan menyebabkan kelainan pada respon inflamasi dan imun saat terjadi infeksi sehingga berpengaruh terhadap perkembangan radiografi pada pasien *COVID-19* (Iacobellis *et al.*, 2020). Kondisi hiperglikemia menyebabkan aktivasi neutrofil untuk membentuk *NETs* (Daryabor *et al.*, 2020).

Saat tubuh mengalami infeksi, neutrofil akan dikeluarkan lebih awal menuju tempat infeksi untuk membunuh pathogen. *NETs* sangat berperan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap pathogen, namun apabila pembentukan *NETs* terjadi secara terus menerus justru akan menyebabkan beberapa masalah kesehatan. Dengan adanya pembentukan *NETs* yang berlebihan maka akan menimbulkan terjadinya reaksi inflamasi yang dapat memicu metastasis sel kanker, merusak jaringan disekitarnya, menyebabkan mikrothrombosis, dan dapat menyebabkan kerusakan organ permanen pada sistem paru, kardiovaskular, dan ginjal. Infiltrat neutrofil pada paru-paru pada pasien *COVID-19* dapat ditemukan pada pemeriksaan foto toraks (Barnes *et al.*, 2020)

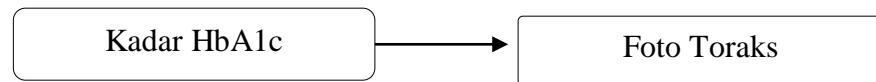


2.4. Kerangka Teori



Gambar 2.2. Skema Kerangka Teori

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2.3. Skema Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Semakin tinggi kadar *HbA1c* maka semakin tinggi skor *Brixia* pada gambaran foto toraks pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk kedalam jenis penelitian observasional analitik dan menggunakan desain *cross sectional*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Kadar HbA1c

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Gambaran pemeriksaan foto toraks pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Kadar *HbA1c*

Kadar *HbA1c* adalah salah satu parameter laboratorium yang diperiksa pada kasus DM yang tertulis pada rekam medis pasien. Kadar *HbA1c* dibagi menjadi 3 kelompok yaitu :

- a. Ringan : 6,5 % - 7,5 %
- b. Sedang : 7,5 % - 9 %
- c. Berat : > 9%

Skala data yang digunakan adalah skala data ordinal

3.2.2.2. Gambaran Foto Toraks

Gambaran radiologi foto toraks diperoleh dari hasil pemeriksaan radiologi foto toraks di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan dinilai berdasarkan sistem skoring *Brixia Score*. Penilaian dengan skor ini dilakukan dengan cara membagi paru-paru menjadi 6 zona yaitu zona atas (A dan D), zona tengah (B dan E), dan zona bawah (C dan F). Kelainan yang ditemukan pada tiap zona diberikan skor dari 0 hingga 3.

- a. Ditemukan infiltrat pada interstisial : 1
- b. Ditemukan infiltrat pada interstisial dan alveolar : 2
- c. Ditemukan infiltrat pada interstisial dan alveolar (dominasi alveolus) : 3

Hasil akhir diperoleh dengan menjumlahkan skor yang didapatkan dari masing-masing zona dan dimulai dari 0 hingga 18. Gambaran foto toraks yang digunakan yaitu hasil pemeriksaan foto toraks pertama yang dilakukan oleh pasien. Penentuan skor akan dihitung oleh seorang dokter spesialis radiologi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Skala data yang digunakan adalah skala data ordinal.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

3.3.1.1. Populasi Target

Pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus yang berobat dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang tahun 2020 – 2021.

3.3.2. Sampel

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien terkonfirmasi positif *COVID-19* yang mempunyai penyakit penyerta yaitu Diabetes Melitus.
2. Pasien *COVID-19* yang sudah melakukan pemeriksaan radiologi foto toraks.
3. Pasien *COVID-19* dengan usia ≥ 18 tahun.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien terkonfirmasi positif *COVID-19* disertai dengan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil dari pemeriksaan laboratorium khususnya *HbA1c* seperti anemia, thalasemia, pasien pasca transfusi, kehamilan, perdarahan, penyakit gagal ginjal kronis, sirosis hepatis, thalasemia, alcoholism, hipertrigliserid, dan pasien dengan transplantasi organ.

2. Pasien terkonfirmasi positif *COVID-19* disertai dengan penyakit penyerta seperti hipertensi, kanker, *Chronic Heart Failure (CHF)*, dan pasien dengan *Chronic Kidney Disease (CKD) Stage V* dengan hemodialisa rutin.
3. Pasien dengan penyakit *underlying* paru sebelumnya seperti asma, tuberkulosis paru, dan ca paru.
4. Pasien dengan data rekam medik tidak lengkap.

3.3.2.3. Besar Sampel

Penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling*. Jumlah sampel yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah sampel tersebut dapat diperoleh dengan rumus sampel sebagai berikut :

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3 \quad (1)$$

Keterangan :

n = Jumlah subjek

Alpha (α) = Kesalahan tipe satu. Nilainya ditetapkan peneliti.

Z_{α} = Nilai standar alpha. Nilainya diperoleh dari tabel z kurva normal.

β = Kesalahan tipe dua. Nilainya ditetapkan peneliti.

Z_{β} = Nilai standar beta. Nilainya diperoleh dari table z kurva normal.

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna. Nilainya ditetapkan peneliti.

Dengan menggunakan rumus tersebut maka dapat diperoleh jumlah sampel :

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1+r} \right)} \right]^2 + 3 = \left[\frac{(1,64+1,28)}{0,5 \ln \left(\frac{1+0,45}{1+0,45} \right)} \right]^2 + 3 = 40 \quad (2)$$

Keterangan :

n = Jumlah subjek

Alpha (α) = Kesalahan tipe satu ditetapkan 5%, hipotesis satu arah

Z_{α} = 1,64

β = Kesalahan tipe dua ditetapkan 10%

Z_{β} = 1,28

r = 0,45

3.4. Data Penelitian

Dalam penelitian ini, data diperoleh dari rekam medis pasien yang dimiliki oleh rumah sakit, yang berisi :

- Nomor registrasi pasien
- Identitas pasien
- Hasil pemeriksaan laboratorium yaitu berupa pemeriksaan *HbA1c*
- Hasil pemeriksaan radiologi foto toraks pada pasien terkonfirmasi positif

COVID-19.

3.5. Instrumen Penelitian

Data rekam medis pasien

3.6. Cara Penelitian

3.6.1. Perencanaan Penelitian

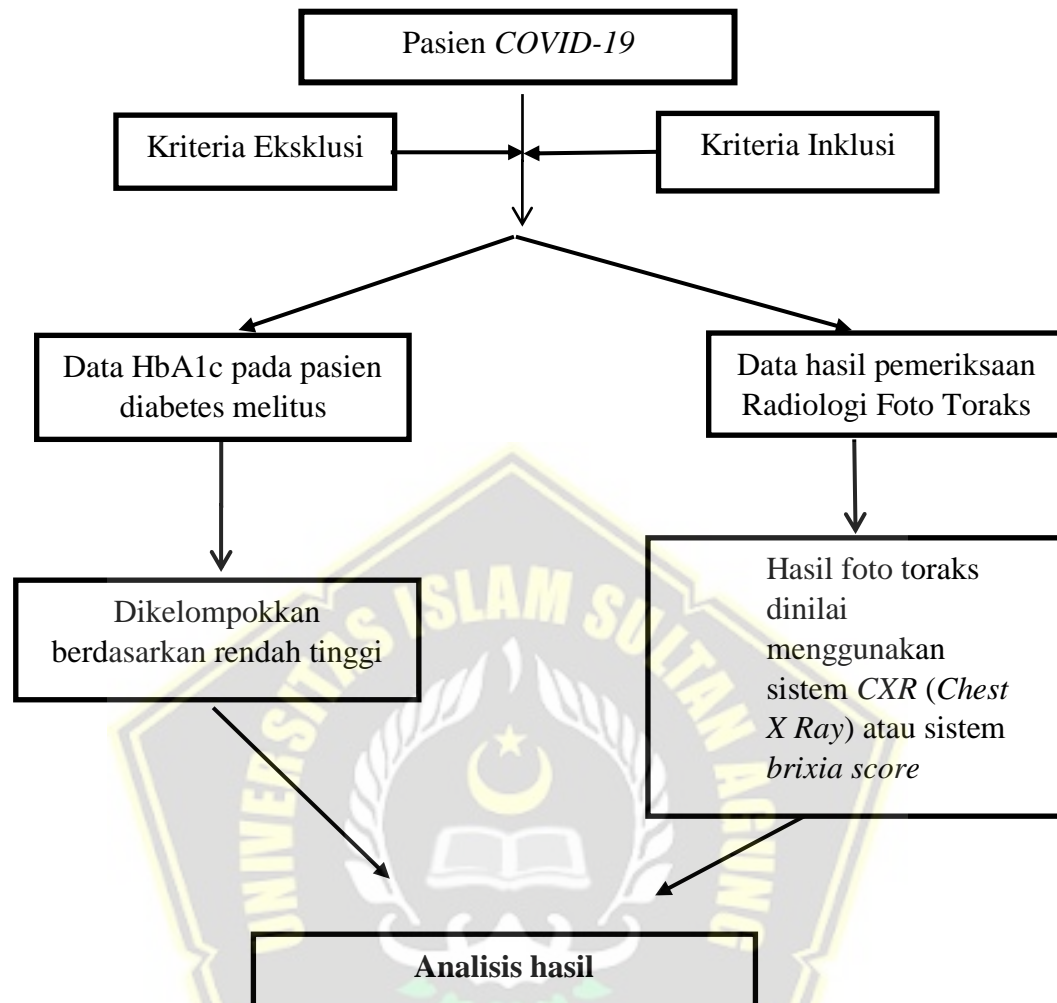
Sebelum dilakukan penelitian, terdapat beberapa hal yang harus ditentukan terlebih dahulu seperti perumusan masalah, studi

pendahuluan, populai, sampel, dan metode yang akan digunakan dalam melakukan penelitian.

3.6.2. Pelaksanaan Penelitian

1. Membuat surat perjanjian dengan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang terkait dengan pelaksanaan penelitian
2. Membuat surat perizinan kepada Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang terkait dengan tempat dilaksanakannya penelitian.
3. Mengumpulkan data penelitian yang diperlukan seperti (pemeriksaan laboratotium khususnya *HbA1c*, gambaran radiologi foto toraks) pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
4. Memilah dan mencatat data penelitian yang akan digunakan
5. Mengolah dan menganalisa data yang telah dicatat.

3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.8. Tempat dan Waktu Penelitian

3.8.1. Tempat Penelitian

Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.8.2. Waktu penelitian

Bulan Juli-September 2021.

3.9. Pengolahan Data

Terdapat 4 tahap dalam pengelolaan data pada penelitian ini, yaitu :

3.9.1. Editing

Pada tahap ini dilakukan pengecekan kembali data-data yang telah didapatkan dari rekam medis pasien.

3.9.2. Coding

Untuk mempermudah memasukkan data yang sudah didapatkan maka dilakukan pemberian kode yang akan merubah data dalam bentuk angka.

3.9.3. Processing

Data yang diperoleh dimasukkan ke dalam sistem yang terdapat pada komputer supaya data dapat diproses dan dianalisis.

3.9.4. Cleaning

Data-data yang telah diproses dan dianalisa dapat dilakukan pengecekan kembali agar meminimalisir kesalahan yang terjadi.

3.10. Analisis Hasil

3.10.1. Analisis Univariat

Analisis Univariat adalah gambaran distribusi frekuensi dari masing-masing variabel bebas dan terikat yaitu kadar *HbA1c* dan gambaran foto toraks.

3.10.2. Analisis Bivariat

Analisa bivariat yaitu analisa yang dilakukan terhadap dua variabel yang diduga berhubungan menggunakan uji Spearman karena skala data pada variabel bebas adalah ordinal dan skala data pada variabel tergantung adalah ordinal. Data ini akan diolah menggunakan data aplikasi *IBM SPSS Stastitics 25*.

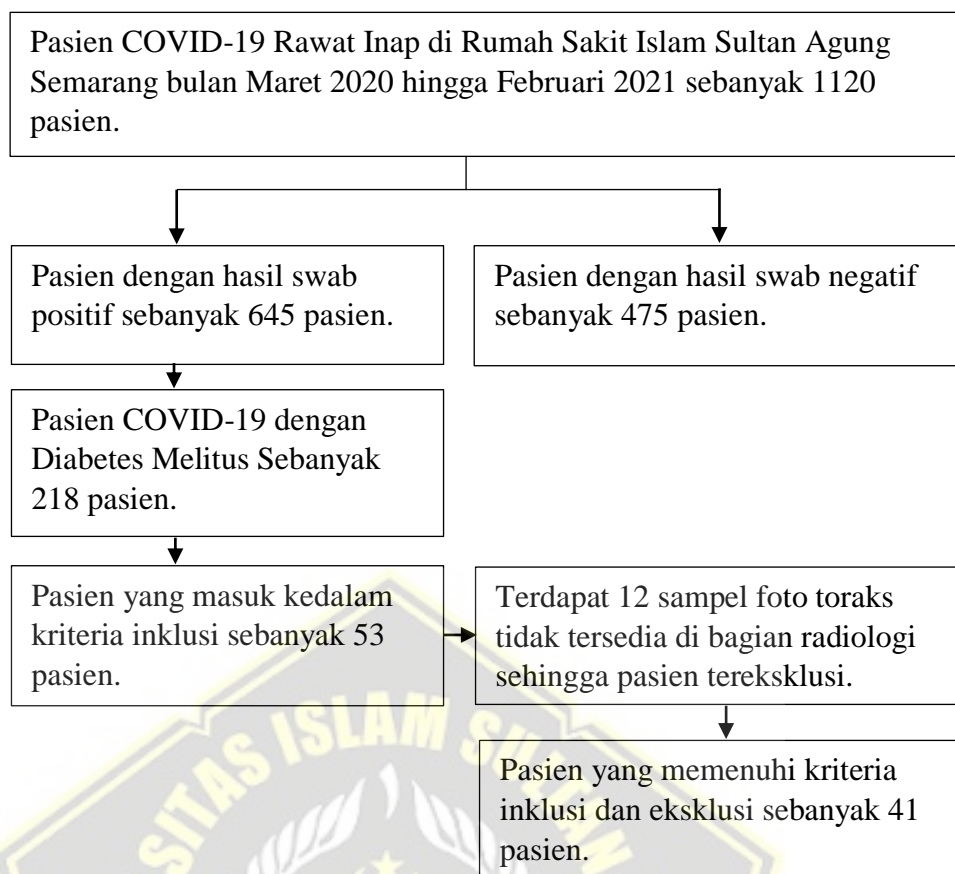


BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

3.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus yang berobat dan dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Sampel penelitian ini didapatkan dari bagian rekam medis dan instalasi radiologi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *purposive sampling*. Pengambilan sampel dilakukan dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi dimana pasien yang memenuhi kriteria inklusi akan dimasukkan dalam penelitian, kemudian dilakukan analisis. Berdasarkan data tersebut, pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berjumlah 41 pasien dengan proses pemilihan sampel yang dapat dilihat pada gambar 4.1



Gambar 4.1. Bagan Pemilihan Sampel

Penelitian ini dilakukan dengan pengambilan data dari rekam medis dan hasil foto toraks milik pasien. Setelah data didapatkan dilakukan penilaian oleh dokter spesialis radiologi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan diperoleh hasil sebagai berikut :

3.1.1. Analisis Univariat

Tabel 4.1. Distribusi Frekuensi Usia

Kelompok Usia	Frekuensi	Persentase
Kelompok Usia <50	17	41,5%
Kelompok Usia ≥50	24	58,5%
Total	41	100%

Sumber: Data diolah, 2021.

Penelitian ini terdiri dari pasien laki-laki dan wanita yang memiliki usia >18 tahun. Pembagian kelompok usia pada penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu pasien dengan usia <50 tahun dan pasien dengan usia ≥ 50 tahun yang mengikuti pembagian kelompok sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Bhasin *et al* (2020), pembagian kelompok usia tersebut didasarkan oleh penelitian yang menunjukkan angka kematian *COVID-19* meningkat secara signifikan pada pasien yang berusia >50 tahun (Guan *et al.*, 2020). Distribusi frekuensi pasien yang menjadi sampel paling banyak adalah pasien dengan kelompok usia ≥ 50 tahun sejumlah 24 pasien (58,5%), sedangkan pada kelompok usia <50 tahun sejumlah 17 pasien (41,5%).

Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Frekuensi	Persentase
Pria	21	51,2%
Wanita	20	48,8%
Total	41	100%

Sumber: Data diolah, 2021.

Berdasarkan data jenis kelamin yang diperoleh, pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan sesuai dengan kriteria penelitian ini diperoleh pasien laki-laki lebih dengan proporsi 51,2% atau sebanyak 21 pasien sedangkan wanita berjumlah 20 dengan proporsi 48,8%. Dilihat dari data tersebut, laki-laki dan wanita sama-sama memiliki resiko yang sama untuk terpapar *COVID-19*.

Tabel 4.3. Distribusi Frekuensi *HbA1c*

Kategori	Frekuensi	Persentase
Ringan	5	12.2%
Sedang	7	17.1%
Berat	29	70.7%
Total	41	100%

Sumber: Data diolah, 2021.

Kadar *HbA1c* adalah profil gula darah yang dinilai pada sampel penelitian ini. Berdasarkan data *HbA1c*, distribusi pasien yang memiliki kadar *HbA1c* ringan (6,5%-7,5%) berjumlah 5 pasien (12,2%), kadar *HbA1c* sedang (7,5%-9%) didapatkan oleh 7 pasien (17,1%) dan kadar *HbA1c* yang berat ($\geq 9\%$) dimiliki oleh 29 pasien (70,7%). Berdasarkan data tersebut, pasien pada penelitian ini sebagian besar pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus yang di rawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang memiliki kadar *HbA1c* yang berat.

Tabel 4.4. Nilai Median Kadar *HbA1c*

Variabel	N	Minimal	Maximal	Median
<i>HbA1c</i>	41	1	3	3,00

Sumber: Data diolah, 2021.

Berdasarkan tabel 4.4 nilai median kadar *HbA1c* pada penelitian ini yaitu 3,00 yang termasuk dalam *HbA1c* berat ($> 9\%$).

Tabel 4.5. Distribusi dan Frekuensi Skor Brixia

Skor	Frekuensi	Persentase
0	2	4.9%
1	0	0%
2	0	0%
3	1	2.4%
4	0	0%
5	5	12.2%
6	5	12.2%
7	3	7.3%
8	7	17.1%
9	4	9.8%
10	1	2.4%
11	1	2.4%
12	1	2.4%
13	0	0%
14	3	7.3%
15	2	4.9%
16	3	7.3%
17	2	4.9%
18	1	2.4%
Total	41	100%

Sumber: Data diolah, 2021.

Hasil dari skoring yang telah dilakukan oleh dokter spesialis radiologi dengan sistem "Brixia Score" didapatkan 7 pasien (17,1%) dengan skor 8 yang merupakan skor yang terbanyak dari sampel penelitian ini, lalu skor 5 dan 6 yang masing-masing dimiliki oleh 5 pasien (12,2%), skor 9 sejumlah 4 pasien (9,8%) , skor 7, 14, dan 16 yang masing-masing dimiliki oleh 3 pasien (7,3%), skor 0, 17, dan 15 yang masing-masing dimiliki oleh 2 pasien (4,9%), kemudian skor sisa yang tersisa yaitu 3, 10, 11, 12, dan 18 dimiliki oleh 1 pasien (2,4%) dan tidak terdapat pasien yang mendapatkan skor 1, 2, 4, dan 13.

3.1.2. Analisis Hubungan Faktor Risiko dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus

Tabel 4.6. Hasil Tabulasi Silang Usia dengan Skor Brixia

		Usia		Total
		<50	≥50	
Skor	0	0	2	2(4,9%)
Brixia	1	0	0	0(0%)
	2	0	0	0(0%)
	3	0	1	1(2,4%)
	4	0	0	0(0%)
	5	1	4	5(12%)
	6	3	2	5(12%)
	7	1	2	3(7,3%)
	8	3	4	7(17%)
	9	3	1	4(9,7%)
	10	1	0	1(2,4%)
	11	0	1	1(2,4%)
	12	0	1	1(2,4%)
	13	0	0	0(0%)
	14	1	2	3(7,3%)
	15	1	1	2(4,9%)
	16	2	1	3(7,3%)
	17	1	1	2(4,9%)
	18	0	1	1(2,4%)
Total		17(41,5%)	24(58,5%)	41(100%)

Sumber: Data diolah, 2021.

Berdasarkan Tabel 4.5 menunjukkan bahwa pasien dengan kelompok usia <50 tahun dengan jumlah 17 pasien skor tertinggi yaitu 17 dan didapatkan oleh 1 pasien (2,4%), skor tertinggi kedua yaitu 16 didapatkan oleh 2 pasien (4,9%), lalu untuk skor terendah yaitu 5 didapatkan oleh 1 pasien (2,4%). Pada kelompok usia tersebut skor 6, 8, dan 9 masing-masing didapatkan oleh 3 pasien (7,3%), dan sisanya setiap 1 pasien (2,4%) memperoleh skor 7, 10, 14, dan 15. Pada kelompok usia ≥50 tahun skor tertinggi yaitu 18

dan didapatkan oleh 1 pasien (2,4%), skor tertinggi kedua yaitu 17 didapatkan oleh 1 pasien (2,4%), kemudian untuk skor terendah yaitu 0 didapatkan oleh 2 pasien (4,9%). Sejumlah 4 pasien (9,7%) masing-masing mendapat skor 5 dan 8, kemudian skor 6, 7, dan 14 diperoleh oleh setiap 2 pasien (4,9%), dan skor 3, 9, 11, 12, dan 15 diperoleh oleh 1 pasien (2,4%).

Tabel 4.7. Hasil Tabulasi Silang Jenis Kelamin dengan Skor Brixia

	Jenis_Kelamin		Total
	Laki-Laki	Perempuan	
Skor Brixia	0	1	2(4,9%)
	1	0	0(0%)
	2	0	0(0%)
	3	0	1(2,4%)
	4	0	0(0%)
	5	3	5(12%)
	6	4	5(12%)
	7	1	3(7,3%)
	8	5	7(17%)
	9	2	4(9,7%)
	10	1	1(2,4%)
	11	1	1(2,4%)
	12	0	1(2,4%)
	13	0	0(0%)
	14	1	3(7,3%)
	15	1	2(4,9%)
	16	1	3(7,3%)
	17	0	2(4,9%)
	18	0	1(2,4%)
Total	21(51,2%)	20(48,8%)	41(100%)

Sumber: Data diolah, 2021.

Menurut Tabel 4.6 didapatkan bahwa sampel pada penelitian ini yang berjenis kelamin laki-laki dengan skor 8 adalah skor yang paling sering ditemui di urutan pertama yaitu 5 pasien (12%), setelah itu diikuti oleh urutan kedua yaitu skor 6 berjumlah 4 pasien (9,7%),

dan urutan ketiga yaitu skor 5 didapatkan oleh 3 pasien (7,3%). Skor tertinggi pada kelompok tersebut yaitu 16 dan didapatkan oleh 1 pasien (2,4%). Untuk jenis kelamin wanita skor yang paling sering ditemui adalah 5, 7, 8, 9, 14, 16, dan 17 yang masing-masing ditemui pada setiap 2 pasien (4,9%) dan sisanya yaitu skor 0, 3, 6, 12, 15, dan 18 ditemui pada setiap 1 pasien wanita (2,4%). Skor tertinggi adalah 18 dan skor terendah yaitu 0.

Tabel 4.8. Hasil Tabulasi Silang *HbA1c* dengan Skor Brixia

	<i>HbA1c</i>			Total
	Ringan	Sedang	Berat	
Skor Brixia				
0	1	0	1	2(4,9%)
1	0	0	0	0(0%)
2	0	0	0	0(0%)
3	1	0	0	1(2,4%)
4	0	0	0	0(0%)
5	1	0	4	5(12,1%)
6	1	2	2	5(12,1%)
7	1	0	2	3(7,3%)
8	0	1	6	7(17,1%)
9	0	3	1	4(9,7%)
10	0	0	1	1(2,4%)
11	0	0	1	1(2,4%)
12	0	0	1	1(2,4%)
13	0	0	0	0(0%)
14	0	0	3	3(7,3%)
15	0	0	2	2(4,9%)
16	0	1	2	3(7,3%)
17	0	0	2	2(4,9%)
18	0	0	1	1(2,4%)
Total	5(12%)	7(17%)	29(71%)	41(100%)

Berdasarkan Tabel 4.7 diketahui bahwa pada pasien dengan kelompok *HbA1c* ringan (6,5%-7,5%) yaitu sebanyak 5 pasien (12%) dengan skor yang tertinggi yaitu 7 dan didapatkan oleh 1 pasien (2,4%) kemudian skor 6, 5, 3, dan 0 juga didapatkan oleh

masing-masing 1 pasien (2,4%). Dalam kelompok *HbA1c* sedang (7,5%-9%) dengan jumlah 7 pasien (17%) didapatkan skor tertinggi yaitu 16 yang didapati oleh 1 pasien (2,4%), pada kelompok tersebut mayoritas mendapatkan skor 9 dengan jumlah 3 pasien (7,3%) dan skor terendah yaitu 0 oleh 1 pasien (2,4%). Kelompok *HbA1c* berat (>9%) dengan jumlah 29 pasien (71%) skor tertinggi yaitu 18 yang didapatkan oleh 1 pasien (2,4%), mayoritas pada kelompok tersebut mendapatkan skor 8 yaitu sebanyak 6 pasien (15%), kemudian skor 5 oleh didapatkan 4 pasien (9,7%), dan skor terendah yaitu 0 didapatkan oleh 1 pasien (2,4%).

3.1.3. Analisis Bivariat

Hasil Analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan dan besar keeratan dari kadar *HbA1c* terhadap gambaran foto toraks pada pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus. Uji yang digunakan dalam analisis ini adalah uji spearman.

Tabel 4.9. Hasil Analisis Bivariat

Variabel	<i>p Value</i>	<i>r Value</i>	Keterangan
Kadar <i>HbA1c</i>	.019	.326*	Lemah

Berdasarkan hasil dari analisis bivariat ini didapatkan bahwa terdapat hubungan antara kadar *HbA1c* dengan gambaran foto toraks pada pasien *COVID-19* dengan Diabetes Melitus ($p=0,019$) dan memiliki nilai keeratan yang positif tetapi lemah yaitu ($r=0,326$).

3.2. Pembahasan

Pemeriksaan kadar *HbA1c* digunakan sebagai penanda kadar gula darah pada pasien dalam jangka waktu yang lama. Menurut *Medical Journal of Australia* seseorang dapat dikatakan menderita diabetes apabila memiliki kadar *HbA1c* >6,5 %. Pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus terutama dengan kadar *HbA1c* yang tinggi berhubungan dengan perburukan klinis dari pasien yang dapat dinilai salah satunya dengan gambaran foto toraks pasien. Hasil penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang didapatkan hasil $p = 0,019$ dan $r = 0,326$. Hal ini menunjukkan ada hubungan kadar *HbA1c* dengan gambaran foto toraks pada pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus dengan keeratan hubungan yang lemah.

Penelitian ini terdiri dari 41 pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus yang sebagian besar pasien memiliki usia tua yaitu ≥ 50 tahun. Usia merupakan faktor risiko terkait derajat keparahan *COVID-19*, pada usia tua terjadi perubahan fungsi biologis dalam sistem pertahanan tubuh yang menyebabkan seseorang rentan terhadap penyakit (Bajaj *et al.*, 2021). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Zhang *et al* (2020) juga mendapatkan mayoritas pasien yang terpapar *COVID-19* berusia ≥ 50 tahun. Hal ini dikaitkan dengan penyakit komorbid yang biasanya dimiliki oleh pasien usia tua (Salive, 2013) dalam penelitian ini adalah diabetes melitus sehingga keduanya dapat mempengaruhi dari kerentanannya terhadap infeksi *COVID-19* (Biswas *et al.*, 2021).

Jumlah pasien laki-laki dan pasien perempuan yang ada dalam penelitian ini hampir sama, sehingga baik laki-laki maupun perempuan memiliki potensi yang sama untuk terpapar dari infeksi *COVID-19*. Hal ini tidak sesuai dengan literatur yang ada bahwa, laki-laki lebih memiliki resiko yang lebih besar untuk terpapar terinfeksi *SARS-COV-2* (Channappanavar *et al.*, 2017). Pada penelitian ini, pria dan wanita memiliki kemungkinan yang sama untuk terpapar *COVID-19* dikarenakan populasi pada penelitian ini lebih banyak diderita oleh pasien tua dan sebagian besar memiliki *HbA1c* berat sehingga memungkinkan baik pria atau wanita memiliki resiko yang sama untuk terpapar *COVID-19* (Mi *et al.*, 2020).

Kadar *HbA1c* sebagian besar pasien pada penelitian ini termasuk kedalam kasifikasi kadar *HbA1c* berat. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Merzon *et al* (2020) pada populasi tersebut, pasien yang dilakukan rawat inap memiliki kadar *HbA1c* diantara 8%, 8,9%, dan $\geq 9\%$. Perbedaan dengan penelitian sebelumnya adalah pada kadar *HbA1c* dan populasi yang digunakan. Penelitian yang dilakukan oleh Iacobellis *et al* (2020) menggunakan kadar *HbA1c* sekitar 5,7% hingga 15,2% dengan populasi pasien *COVID-19* dengan diabetes dan tanpa diabetes, sedangkan pada penelitian ini menggunakan kadar *HbA1c* $\geq 6,5$ dengan populasi pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Iacobellis *et al* (2020) yang meneliti tentang kondisi hiperglikemia dengan temuan radiologis pada pasien *COVID-19* nilai $p = 0,005$. Menurut penelitian tersebut

hiperglikemia merupakan prediktor terbaik dalam pencitraan radiografi khususnya pada foto toraks. Hal ini dapat terjadi karena pada kondisi *HbA1c* yang tinggi mengakibatkan respon inflamasi dan imun yang buruk sehingga menyebabkan perkembangan pada foto toraks pasien. Lemahnya hasil korelasi pada penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menjelaskan bahwa terdapat beberapa kesulitan dalam menggunakan *HbA1c* sebagai parameter dari keparahan diabetes yaitu seperti durasi diabetes, tingkat resistensi insulin, adanya komplikasi makrovaskular, variabilitas glikemik, dan kondisi hipoglikemik yang mana keseluruhannya dapat mempengaruhi prognosis pasien. Faktor lain seperti usia, jenis kelamin, ras, dan indeks masa tubuh mungkin dapat berkontribusi terkait keparahan *COVID-19* dengan diabetes melitus (Koh *et al.*, 2021). Adanya berbagai varian *COVID-19* yang tidak dapat diketahui oleh peneliti dapat berpengaruh terhadap klinis pasien (Paredes *et al.*, 2021). Faktor-faktor tersebut dapat menjadi variabel perancu yang dapat mempengaruhi variabel terikat pada penelitian ini yaitu gambaran foto toraks pasien yang dinilai dengan sistem *Brixia Score*. Informasi yang terbatas pada bagian rekam medis pasien membuat peneliti tidak dapat melakukan kontrol terhadap variabel perancu tersebut.

Hasil laboratorium pada penelitian Yan *et al* (2020) pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus menunjukkan adanya peningkatan leukosit, neutrofil, dan penurunan limfosit pada pasien *COVID-19* bergejala berat dengan diabetes melitus dibandingkan dengan pasien *COVID-19* bergejala

berat tanpa diabetes melitus. Hal ini menyebabkan pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus dapat terjadi infeksi yang lebih serius lagi dan mungkin akan menyebabkan infeksi bakteri.

Sesuai dengan teori, pembentukan infiltrat pada foto toraks pasien disebabkan oleh adanya akumulasi dari *NETs*. Kondisi hiperglikemia menyebabkan proses pembentukan *NETs* yang lebih banyak. Hal ini terjadi saat adanya virus yang masuk akan menyebabkan pengeluaran neutrofil sebagai sel imun pertama menuju ke tempat terjadinya infeksi akan lebih tersensititasi untuk memproduksi *NETs* dengan tujuan sebagai antimikroba untuk pertahanan, akan tetapi apabila *NETs* dihasilkan terlalu banyak akan menyebabkan kerusakan jaringan (Wong *et al.*, 2015)

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Elemam *et al* (2021) mendukung hasil penelitian ini, yaitu terdapatnya lebih banyak tanda kerusakan paru akibat komplikasi dari *COVID-19* pada pasien diabetes yang dapat terlihat sebagai konsolidasi ruang udara bilateral dan opasitas pada pemeriksaan foto toraks (70% pada pasien diabetes dan 54% pada pasien tanpa diabetes) dengan $p < 0,01$. Kerusakan paru yang terjadi juga dimungkinkan terjadi karena terdapatnya kerusakan pada mikrovaskular penderita diabetes yang menyebabkan keluhan berupa sesak napas dan peningkatan risiko penyakit paru (Sardu *et al.*, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Boari *et al* (2020) menemukan bahwa pasien dengan skor Brixia yang tinggi yaitu ≥ 8 ditemukan pada pasien dengan hipertensi, diabetes, penyakit paru obstruktif kronik, penyakit

jantung, kanker, pengobatan *ACE-inhibitor*, dan obat anti platelet. Hal tersebut sesuai dengan skor Brixia pada penelitian ini, dimana sebagian besar pasien dengan *HbA1c* diatas normal memiliki skor Brixia ≥ 8 .

Menurut hasil penelitian Maroldi *et al* (2021) skor brixia berkorelasi kuat untuk melihat keparahan dari infeksi *COVID-19*. Penilaian dengan metode ini relatif mudah dilakukan bagi para praktisi radiologi dan menggambarkan presentase parenkim paru yang terkena. Pada penelitian Borghesi *et al* (2020) dimana didapatkan $p < 0,0001$ terkait dengan korelasi antara usia dengan *Brixia Score*, dalam penelitian tersebut usia dari pasien dikelompokkan secara bervariasi. Akan tetapi, kelemahan dari penelitian tersebut yaitu tidak mempertimbangkan penyakit komorbid pada pasien yang mungkin dapat mempengaruhi dari perjalanan klinis penyakit dan temuan pada foto toraks pasien. Dari hasil penelitian tersebut memiliki perbedaan dengan variabel yang diteliti dengan penelitian ini yaitu terkait variabel. Harapannya dengan mengetahui beberapa variabel yang berhubungan dengan skor brixia akan dapat memprediksi dari keparahan infeksi *COVID-19* dan membantu para praktisi untuk mengambil keputusan klinis serta dapat menjadi dasar untuk penelitian-penelitian berikutnya.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan diantaranya terdapat banyak variabel yang belum diteliti selain kadar *HbA1c* yang kemungkinan besar berpengaruh terhadap gambaran foto toraks pada pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus. Sampel foto toraks pasien yang diambil dari bagian radiologi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang seharusnya

menggunakan sampel foto toraks pasien yang pertama, akan tetapi terdapat beberapa sampel yang tidak sesuai dengan kriteria tersebut dikarenakan ada sebagian sampel foto toraks pertama pasien yang hilang di bagian radiologi, sehingga dimungkinkan temuan klinis pada foto toraks telah mengalami perubahan. Desain penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* , dimana data pasien diperoleh melalui pengambilan data dibagian rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang sehingga peneliti terbatas dalam menganalisa variabel penelitian seperti variabel perancu dan variabel lainnya yang mungkin dapat mempengaruhi dari hasil penelitian ini.



BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian observasional analitik pada pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, maka dapat disimpulkan beberapa hal sebagai berikut :

- 5.1.1. Nilai median kadar *HbA1c* pada penelitian ini masuk kedalam klasifikasi *HbA1c* yang berat yaitu $>9\%$. Kelompok usia terbanyak ada pada kelompok usia ≥ 50 tahun dengan proporsi wanita sebanyak 20 pasien dan pria sebanyak 21 pasien.
- 5.1.2. Hasil penilaian skor brixia pada gambaran foto toraks pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus didapatkan skor 18 sebagai skor tertinggi, skor 0 sebagai skor terendah dan sebagian besar populasi mendapatkan skor 8.
- 5.1.3. Kadar *HbA1c* berkorelasi positif dengan skor brixia pada gambaran foto toraks, semakin tinggi kadar *HbA1c* maka semakin tinggi skor brixia pada gambaran foto toraks pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Keduanya memiliki keeratan hubungan yang lemah.

5.2. Saran

- 5.2.1. Untuk penelitian selanjutnya diharapkan dapat meneliti variabel lain selain kadar *HbA1c* dan melakukan kontrol terhadap variabel

perancu yang dapat mempengaruhi gambaran klinis dari gambaran foto toraks pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus sehingga penelitian pada kasus ini dapat dikembangkan.

5.2.2. Untuk peneliti hubungan kadar *HbA1c* dengan gambaran foto toraks pada pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus selanjutnya, dapat dilakukan pengambilan foto toraks di hari yang sama saat gejala klinis muncul pada saat pasien datang ke rumah sakit.

5.2.3. Desain penelitian hubungan kadar *HbA1c* dengan gambaran foto toraks pada pasien *COVID-19* dengan diabetes melitus selanjutnya, sebaiknya menggunakan desain kohort prospektif.



DAFTAR PUSTAKA

- Al-Quteimat, O. M. and Amer, A. M. (2020) 'The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Patients', *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*, 43(6), pp. 452–455. doi: 10.1097/COC.0000000000000712.
- Bajaj, V. *et al.* (2021) 'Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections?', *Frontiers in Physiology*, 11(January), pp. 1–23. doi: 10.3389/fphys.2020.571416.
- Barnes, B. J. *et al.* (2020) 'Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps', *Journal of Experimental Medicine*, 217(6), pp. 1–7. doi: 10.1084/jem.20200652.
- Bhasin, A. *et al.* (2020) 'Is BMI Higher in Younger Patients with COVID-19? Association Between BMI and COVID-19 Hospitalization by Age', *Obesity*, 28(10), pp. 1811–1814. doi: 10.1002/oby.22947.
- Biswas, M. *et al.* (2021) 'Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Intervirolgy*, 64(1), pp. 36–47. doi: 10.1159/000512592.
- Boari, G. E. M. *et al.* (2020) 'Prognostic factors and predictors of outcome in patients with COVID-19 and related pneumonia: a retrospective cohort study', *Bioscience Reports*, 40(12), pp. 1–13. doi: 10.1042/BSR20203455.
- Borghesi, A. *et al.* (2020) 'Chest X-ray severity index as a predictor of in-hospital mortality in coronavirus disease 2019: A study of 302 patients from Italy', *International Journal of Infectious Diseases*, 96, pp. 291–293. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.021.
- Borghesi, A. and Maroldi, R. (2020) 'COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression', *Radiologia Medica*, 125(5), pp. 509–513. doi: 10.1007/s11547-020-01200-3.
- CDC (2019) *People with Certain Medical Conditions*, CDC. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html.

- Channappanavar, R. *et al.* (2017) 'Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection', *The Journal of Immunology*, 198(10), pp. 4046–4053. doi: 10.4049/jimmunol.1601896.
- Daryabor, G. *et al.* (2020) 'The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System', *Frontiers in Immunology*, 11(July). doi: 10.3389/fimmu.2020.01582.
- Elemam, N. M. *et al.* (2021) 'Diabetes mellitus as a comorbidity in COVID-19 infection in the United Arab Emirates', *Saudi Medical Journal*, 42(2), pp. 170–180. doi: 10.15537/SMJ.2021.2.25700.
- Guan, W. *et al.* (2020) 'Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China', *New England Journal of Medicine*, 382(18), pp. 1708–1720. doi: 10.1056/nejmoa2002032.
- Heinemann, L. and Freckmann, G. (2015) 'Quality of HbA1c measurement in the practice: The German perspective', *Journal of Diabetes Science and Technology*, 9(3), pp. 687–695. doi: 10.1177/1932296815572254.
- Iacobellis, G. *et al.* (2020) 'Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 164, p. 108185. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108185.
- Ippolito, D. *et al.* (2020) 'Chest X-ray Features of SARS-CoV-2 in The Emergency Department: A Multicenter Experience From Northern Italian Hospitals', *Respiratory Medicine journal*, pp. 1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106036>.
- Jiang, Z. Z. *et al.* (2020) 'The role of imaging techniques in management of COVID-19 in China: From diagnosis to monitoring and follow-up', *Medical Science Monitor*, 26, pp. 1–10. doi: 10.12659/MSM.924582.
- Kang, S. J. and Jung, S. I. (2020) 'Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19', *Infection and Chemotherapy*, 52(2), pp. 154–164. doi: 10.3947/ic.2020.52.2.154.
- KemenkesRI (2020) 'Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MenKes/413/2020 Tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Disease 2019 (Covid-19)', *MenKes/413/2020*, 2019, pp. 1–207.
- KemenkesRI (2021) 'Situasi COVID-19', *KemenkesRI*. Available at: <https://www.kemkes.go.id/index.php>.

- Klekotka, R. B., Mizgala, E. and Król, W. (2015) 'The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes', *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 83(5), pp. 401–408. doi: 10.5603/PiAP.2015.0065.
- Koh, H. *et al.* (2021) 'Diabetes predicts severity of COVID-19 infection in a retrospective cohort: A mediatory role of the inflammatory biomarker C-reactive protein', *Journal of Medical Virology*, 93(5), pp. 3023–3032. doi: 10.1002/jmv.26837.
- Lippi, G., Wong, J. and Henry, B. M. (2020) 'Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis', *Polish Archives of Internal Medicine*, 130(4), pp. 304–309. doi: 10.20452/pamw.15272.
- Liu, Z. *et al.* (2020) 'The association of diabetes and the prognosis of COVID-19 patients: A retrospective study', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 169, p. 108386. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108386.
- Maroldi, R. *et al.* (2021) 'Which role for chest x-ray score in predicting the outcome in COVID-19 pneumonia?', *European Radiology*, 31(6), pp. 4016–4022. doi: 10.1007/s00330-020-07504-2.
- Merzon, E. *et al.* (2020) 'Haemoglobin A1c is a predictor of COVID-19 severity in patients with diabetes', *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2019(May). doi: 10.1002/dmrr.3398.
- Mi, J. *et al.* (2020) 'Gender, age and comorbidities as the main prognostic factors in patients with COVID-19 pneumonia', *American Journal of Translational Research*, 12(10), pp. 6537–6548.
- Paredes, M. I. *et al.* (2021) 'Associations between SARS-CoV-2 variants and risk of COVID-19 hospitalization among confirmed cases in Washington State: a retrospective cohort study', *medRxiv*, p. 2021.09.29.21264272. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.29.21264272v1%0Ah> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.29.21264272v1.abstract>
- Pranata, R. *et al.* (2020) 'Effect of chronic obstructive pulmonary disease and smoking on the outcome of COVID-19', *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 24(8), pp. 838–843. doi: 10.5588/ijtld.20.0278.
- Pugliese, G. *et al.* (2020) 'Is diabetes mellitus a risk factor for COroNaVirus Disease 19 (COVID - 19)?', *Acta Diabetologica*, 57(11), pp. 1275–1285. doi: 10.1007/s00592-020-01586-6.

- Radermecker, C. *et al.* (2020) 'Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19', *Journal of Experimental Medicine*, 217(12). doi: 10.1084/jem.20201012.
- Riskesdas, K. (2018) 'Hasil Utama Riset Kesehata Dasar (RISKESDAS)', *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 44(8), pp. 1–200. doi: 10.1088/1751-8113/44/8/085201.
- Salive, M. E. (2013) 'Multimorbidity in older adults', *Epidemiologic Reviews*, 35(1), pp. 75–83. doi: 10.1093/epirev/mxs009.
- Sardu, C. *et al.* (2020) 'Impact of diabetes mellitus on clinical outcomes in patients affected by Covid-19', *Cardiovascular Diabetology*, 19(1), pp. 4–7. doi: 10.1186/s12933-020-01047-y.
- Sherwani, S. I. *et al.* (2016) 'Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients', *Biomarker Insights*, 11, pp. 95–104. doi: 10.4137/Bmi.s38440.
- 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>.
- Susilo, A. *et al.* (2020) 'Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini', *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), p. 45. doi: 10.7454/jpdi.v7i1.415.
- Tandra, H. (2013) *Life Healthy with Diabetes*. 1st edn. Yogyakarta: Rapha Publishing.
- Taylor, E. *et al.* (2015) 'A chest radiograph scoring system in patients with severe acute respiratory infection: A validation study', *BMC Medical Imaging*, 15(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s12880-015-0103-y.
- The Lancet (2020) 'The gendered dimensions of COVID-19', *The Lancet*, 395(10231), p. 1168. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30823-0.
- Wang, Z., Du, Z. and Zhu, F. (2020) 'Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 164, p. 108214. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108214.
- Warren, M. A. *et al.* (2018) 'Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS', *Thorax*, 73(9), pp. 840–846. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211280.

- WHO (2020a) 'Situation Report – 42 [Internet]', *WHO*. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200302-sitrep-42-covid-19.pdf?sfvrsn=224c1add_2.
- WHO (2020b) 'Tobacco use and COVID-19'. Available at: <https://www.who.int/news/item/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19>.
- WHO (2021) 'WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard', *WHO*. Available at: <https://covid19.who.int/>.
- Wong, S. L. *et al.* (2015) 'Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing', *Nature Medicine*, 21(7), pp. 815–819. doi: 10.1038/nm.3887.
- Yan, Y. *et al.* (2020) 'Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes', *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8(1), pp. 1–9. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001343.
- Yasin, R. and Gouda, W. (2020) 'Chest X-ray findings monitoring COVID-19 disease course and severity', *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 51(1). doi: 10.1186/s43055-020-00296-x.
- Yueniwati, Y. (2014) *Prosedur Pemeriksaan Radiologi*. 1st edn. Malang: Universitas Brawijaya Press.
- Yuki, K., Fujiogi, M. and Koutsogiannaki, S. (2020) 'COVID-19 pathophysiology: A review', *Clinical Immunology*, 215(April). doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
- Zhong, R. *et al.* (2021) 'Which Factors, Smoking, Drinking Alcohol, Betel Quid Chewing, or Underlying Diseases, Are More Likely to Influence the Severity of COVID-19?', *Frontiers in Physiology*, 11(January), pp. 1–12. doi: 10.3389/fphys.2020.623498.