

**KORELASI ANTARA DIABETES MELITUS TIPE 2
DENGAN *OUTCOME* PASIEN COVID-19
Studi Observasional Analitik pada Pasien di Rumah Sakit
Islam Sultan Agung Semarang**

Skripsi
untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :
Nisa Puspita Hardanti
30101800132

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2022**

SKRIPSI

KORELASI ANTARA DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN *OUTCOME* PASIEN COVID-19 Studi Observasional Analitik pada Pasien di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nisa Puspita Hardanti

30101800132

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 16 Oktober 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

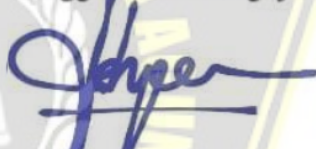
Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



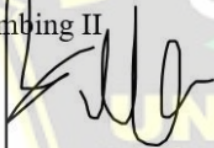
dr. Masfiah M.Si. Med.SpMK

Anggota Tim Penguji



dr. Rahayu.,Sp.MK.,M.Biomed.

Pembimbing II



dr. Nika Bellarinatasari Sp.M.M.Sc.



Dina Falmayati,S.Si., MSc

Semarang, 16 Oktober 2021

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nisa Puspita Hardanti

NIM : 30101800132

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“KORELASI ANTARA DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN
OUTCOME PASIEN COVID-19 (Studi Observasional Cross Sectional pada
Pasien 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 tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 12 Oktober 2021
Yang menyatakan,



Nisa Puspita Hardanti

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb

Alhamdulillahirabbil'alam, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul **“KORELASI ANTARA DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN OUTCOME PASIEN COVID-19 Studi Observasional Cross Sectional pada Pasiendi Rumah Sakit 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. Nika Bellarinatasari, Sp.M., M.Sc., 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. Rahayu Sp.MK., M.Biomed., dan Ibu Dina Fatmawati, S.Si., MSc, 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 Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan seluruh staf serta jajarannya yang telah membantu penelitian dari awal sampai selesai.
5. Orang tua saya, Ayah dr. Darmono Soedargo, SpB, Ibu Kunharjanti Soetolo, SE, MM serta seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan, doa, motivasi, dan fasilitas selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. Kelompok skripsi Nurifani Chaerun N, Alinda Ardelia dan Dalif Wahyu M yang telah membantu selama proses penelitian.
7. Teman-teman semasa perkuliahan (Ajeng Pangestu M.P, Indri Dwi S., Isnawati Budi P., Rulla Munaf A.P dan Avenzoar FK UNISSULA 2018) yang telah menemani dan saling menyemangati selama masa perkuliahan.
8. Teman-teman semasa sekolah (Difa Jihan S., Raihan Karima, Quineke Laksmi A., Yasa Latifa H.) yang telah menemani dan selalu memberi dukungan dan doadalam penulisan skripsi ini.
9. Asisten Laboratorium Mikrobiologi 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 khususnyamahasiswa kedokteran.

Wassalamualaikum wr.wb.

Semarang, 12 Oktober 2021
Penulis

Nisa Puspita Hardanti



DAFTAR ISI

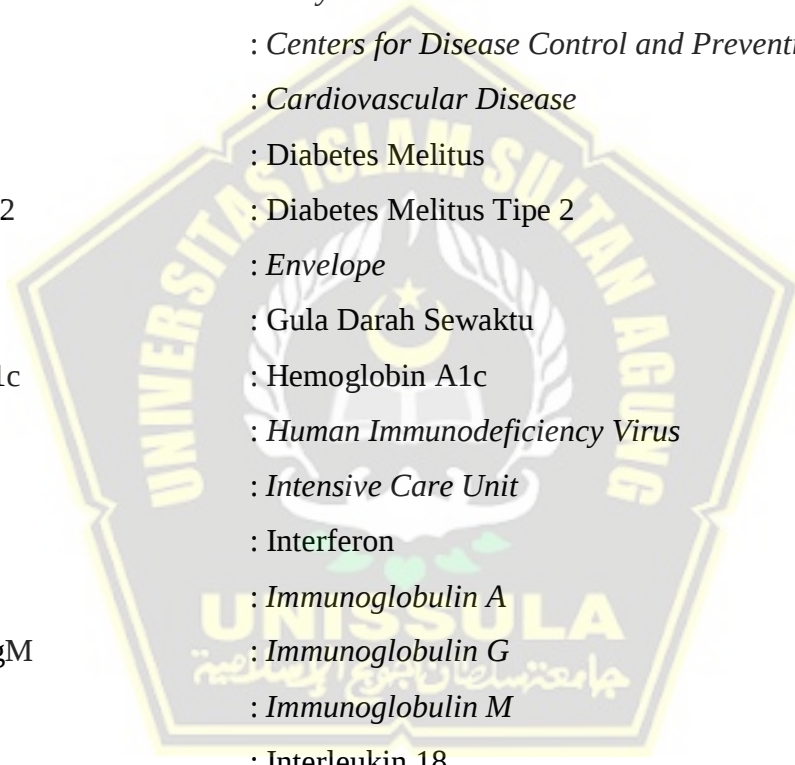
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	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.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. COVID-19	5
2.1.1. Transmisi	6
2.1.2. Gejala Klinis	6
2.1.3. Patogenesis	8
2.1.4. Diagnosis	10
2.1.5. Komorbid.....	11
2.2. Diabetes Melitus Tipe 2.....	12
2.2.1. Patofisiologi.....	12
2.2.2. Diagnosis	14

2.2.3.	Komplikasi.....	14
2.3.	Hubungan COVID-19 dengan Diabetes Melitus Tipe 2.....	16
2.4.	Tatalaksana Farmakologi COVID-19 dengan Diabetes Melitus Tipe 2	17
2.5.	Kerangka Teori	21
2.6.	Kerangka Konsep.....	21
2.7.	Hipotesis	21
BAB III METODE PENELITIAN.....		22
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	22
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional.....	22
3.2.1.	Variabel	22
3.2.2.	Definisi Operasional	22
3.3.	Populasi dan Sampel.....	23
3.3.1.	Populasi Target.....	23
3.3.2.	Populasi Terjangkau	23
3.3.3.	Sampel Penelitian	23
3.3.4.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	23
3.3.5.	Besar Sampel	24
3.4.	Instrument Penelitian	24
3.5.	Cara Penelitian.....	25
3.5.1.	Persiapan Penelitian.....	25
3.5.2.	Pelaksanaan Penelitian.....	25
3.5.3.	Analisis Data.....	25
3.6.	Tempat dan Waktu.....	26
3.6.1.	Tempat Penelitian	26
3.6.2.	Waktu Penelitian.....	26
3.7.	Analisis Hasil	26
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		27
4.1.	Hasil Penelitian	27
4.1.1.	Karakteristik Subjek Penelitian	27
4.1.2.	Korelasi Antara Diabetes dengan <i>Outcome</i> COVID-19.....	28

4.2. Pembahasan	29
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	35
5.1. Kesimpulan	35
5.2. Saran	35
DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN	41



DAFTAR SINGKATAN



ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ACEi	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
AP	: <i>Anteriorposterior</i>
APTT	: <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
ARB	: <i>Angiotensin Reseptor Blocker</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ATP	: <i>Adenosin trifosfat</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CVD	: <i>Cardiovascular Disease</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DMT2	: <i>Diabetes Melitus Tipe 2</i>
E	: <i>Envelope</i>
GDS	: <i>Gula Darah Sewaktu</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IgA	: <i>Immunoglobulin A</i>
IgGIgM	: <i>Immunoglobulin G</i> : <i>Immunoglobulin M</i>
IL-18	: <i>Interleukin 18</i>
IR	: <i>Insulin Reseptor</i>
IRS	: <i>Insulin Reseptor Substrat</i>
ISPA	: <i>Infeksi Saluran Pernafasan Atas</i>
IV	: <i>Intra Vena</i>
LED	: <i>Laju Endap Darah</i>
M	: <i>Membran Glikoprotein</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>

MMP-12	: Metaloproteinase 12
N	: Nucleocapsid
NAAT	: Tes Amplifikasi Asam Nukleat
PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronis
PA	: <i>Posteroanterior</i>
PI3 Kinase	: <i>Phosphatidylinositol 3 Kinase</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
RdRp	: <i>RNA-dependent RNA polymerase</i>
RNA	: <i>Ribonukleat Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
S	: <i>Spike Protein</i>
SARS-CoV	: <i>Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
TMPRSS 2	: <i>Trans Membrane Serin Protein Protease 2</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur coronavirus	5
Gambar 2.2. Kerangka Teori.....	21
Gambar 2.3. Kerangka Konsep	21



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Rentang Nilai r	26
Tabel 4.1.	Karakteristik Subjek Penelitian	27
Tabel 4.2.	Korelasi Antara Diabetes dengan Outcome COVID-19	28



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Analisis Deskriptif dan Uji Beda Data Pasien COVID-19.....	41
Lampiran 2.	Hasil Analisis Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Outcome Pasien COVID-19	49
Lampiran 3.	<i>Ethical Clearance</i>	50
Lampiran 4.	Surat Izin Penelitian	51
Lampiran 5.	Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	52
Lampiran 6.	Surat Undangan Seminar Hasil Skripsi.....	53



INTISARI

COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*), *outcome* pasien COVID-19 akan lebih buruk jika memiliki komorbid, salah satunya diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui adanya korelasi antara diabetes melitus tipe 2 dengan *outcome* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Penelitian menggunakan metode observasional dan rancangan penelitian kohort retrospektif dengan subjek dari data pasien rawat inap COVID-19. Subjek penelitian yang terlibat dalam penelitian ini adalah 50 pasien yang terdiri atas 25 kelompok pasien tidak memiliki komorbid diabetes melitus tipe 2 dan 25 kelompok pasien memiliki komorbid diabetes melitus tipe 2. Penelitian dilakukan dengan mengambil data di rekam medis dari bulan Juni 2021 sampai Juli 2021.

Outcome pasien COVID-19 di RS Islam Sultan Agung mayoritas (92,0%) sembuh. Jumlah pasien meninggal pada kelompok menderita diabetes melitus tipe 2, yaitu 3 dari 25 pasien (12,0%), sedangkan pasien meninggal pada kelompok tidak menderita diabetes melitus tipe 2, yaitu 1 dari 25 pasien (4,0%). Analisis data menggunakan uji korelasi koefisien kontingensi didapatkan hasil statistik yaitu ($p = 0,297$).

Kesimpulan dari hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat korelasi antara diabetes melitus tipe 2 dengan *outcome* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Kata Kunci: COVID-19, diabetes melitus tipe 2, *outcome*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh *coronavirus* tipe SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*). Virus ini menyebar di seluruh dunia, sehingga *World Health Organization* (WHO) menyatakan sebagai pandemi dunia. Gejala yang ditimbulkan bervariasi, yaitu gejala utama demam, kelelahan dan batuk atau gejala lain seperti produksi sputum, sakit kepala, dan diare. Banyak orang tidak mengalami gejala apapun/ asimtomatik (Susilo *et al.*, 2020). Kasus COVID-19 akan semakin berat, apabila pasien COVID-19 memiliki penyakit penyerta atau komorbid. Komorbid yang beresiko tinggi antara lain, penyakit kardiovaskuler, diabetes melitus, penyakit hipertensi, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), dan kanker (Isbaniyah dan Susanto, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Huang (2020) menyebutkan jika, dari 41 pasien COVID-19, 32% dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU), dan 68% lainnya dirawat di ruangan atau bangsal biasa. Penelitian lain menunjukkan dari 204 pasien COVID-19, 67% kasus ringan, dan 33% lainnya adalah kasus berat. Kasus berat membutuhkan perawatan kritis, yaitu oksigen aliran tinggi, ventilasi tekanan positif (baik invasif maupun non-invasif) atau obat vasoaktif (Gómez *et al.*, 2020). Data statistik WHO menyebutkan bahwa kasus COVID-19 menyebabkan kematian sebesar 2,5% (WHO, 2020). Angka kematian kasus COVID-19 di Indonesia adalah 3% (Satuan

Tugas Penanganan COVID-19, 2020). Penelitian kasus COVID-19 dengan diabetes melitus tercatat dari 81 pasien, 35% mengalami kasus berat, dan 65% kasus ringan (Guan *et al.*, 2020). Penelitian lain menunjukkan dari 67 pasien COVID-19 dengan diabetes melitus, 25% terjadi kematian, 42% pemulihan secara menyeluruh, dan 33% pemulihan parsial/sebagian (Nafakhi *et al.*, 2021). Berdasarkan data di RS Bhakti Dharma Husada Surabaya diperoleh bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid DM lebih tinggi dibandingkan dengan komorbid hipertensi dan asma dengan outcome yang bervariasi (Satria, Tutupoho dan Chalidyanto, 2020). Data pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang berdomisili di Jakarta Timur juga menunjukkan pasien COVID-19 dengan komorbid DM lebih tinggi dibandingkan dengan komorbid PPOK (Drew dan Adisasmita, 2021). Penelitian ini penting untuk dilakukan mengingat angka komorbid DM yang tinggi di beberapa rumah sakit rujukan COVID-19 karena berhubungan dengan penyediaan data awal untuk menentukan prognostik pasien COVID-19 dengan komorbid.

Penelitian terhadap 138 pasien, 72% pasien COVID-19 dengan penyakit penyerta termasuk diabetes harus dirawat di ICU, dibandingkan dengan 37% pasien tanpa penyakit penyerta (Wang *et al.*, 2020). Pasien diabetes melitus rentan terkena infeksi dengan meningkatkan virulensi patogen, menurunkan interleukin, disfungsi kemotaksis neutrophil, dan gangguan fagositik (PERKENI, 2019). Reseptor fungsional bagi SARS-CoV-2, yaitu ACE 2 akan diekspresikan pada sel di seluruh tubuh manusia,

termasuk epitel saluran pernapasan bagian atas, pneumosit alveolar tipe II, jantung, dan pankreas. Reseptor ACE2 pada sistem RAAS berfungsi untuk menurunkan kadar angiotensin II dengan diubah menjadi angiotensin (1-7) untuk vasokonstriksi pembuluh darah (Sherwood, 2014). Pankreas pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 akan terinfeksi oleh SARS-CoV-2 yang akan merusak sel pankreas dan memperburuk hiperglikemia (Angelidi, Belanger dan Mantzoros, 2020). Kadar IL-6 plasma juga lebih tinggi secara signifikan disertai adanya sitokin pro-inflamasi lainnya seperti interleukin 18 (IL-18) dan metaloproteinase 12 (MMP-12). Diabetes melitus juga dikaitkan dengan hiperkoagulasi (Aru Sudoyo, Bambang Setiyonadi, 2014). Proses inflamasi yang berat akan menjadi "sindroma hiperinflamasi atau badai sitokin" yang dapat memperburuk COVID-19. Ekspresi ACE 2 meningkat tajam pada pasien diabetes melitus dengan hipertensi yang mengonsumsi ACEi atau ARB. Reseptor ACE 2 akan menyediakan tempat untuk SARS-CoV-2 masuk ke dalam pneumosit dan akibatnya dapat mengakibatkan penyakit yang lebih parah dan fatal (Pal dan Bhansali, 2020).

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian tentang “Korelasi antara Diabetes Melitus Tipe 2 dengan *Outcome* Pasien COVID-19”. Data penelitian akan diambil di Rumah Sakit Islam Sultan Agung karena Rumah Sakit Islam Sultan Agung merupakan rujukan bagi perawatan COVID-19.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara diabetes melitus tipe 2 dengan *outcome* pasien COVID-19 ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui adanya korelasi antara diabetes melitus tipe 2 dengan *outcome* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui karakteristik pasien COVID-19 dengan diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

1.3.2.2. Untuk menganalisis apakah ada korelasi antara diabetes melitus tipe 2 dengan *outcome* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Sebagai sumber informasi dan bahan pengembangan penelitian bagi peneliti selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

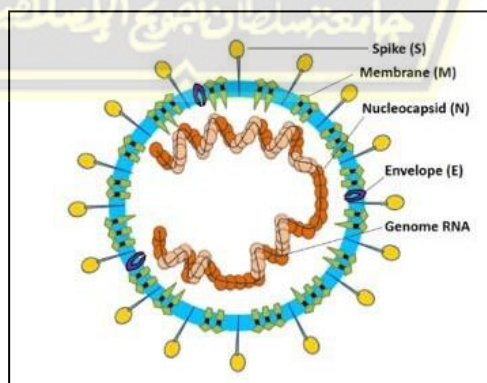
Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi dan pengetahuan bagi masyarakat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

SARS-CoV-2 adalah virus golongan coronaviridae (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Virus pada famili coronaviridae memiliki ukuran 120-nm sampai 160-nm dan memiliki materi genetik berupa RNA (Carroll dan Hobden, 2016). Selubung virus memiliki protein membran (M), yaitu tipe III *transmembrane glikoprotein*. Virus juga memiliki protein envelope (E) yang berada di antara protein S dalam selubung virus, dan juga ada nukleokapsid protein (P) (Li *et al.*, 2020). Tonjolan dengan panjang 20 nm dan berbentuk kelopak bunga seperti korona matahari terdapat pada selubung virus. Sifat infeksius pada virus berasal dari genom RNA virus. Genom virus berbentuk linear, tidak bersegmen, sense positif, dan terbesar dari virus RNA lainnya. Coronavirus bisa menyebabkan selesma dan sindrom pernapasan akut (SARS) (Carroll dan Hobden, 2016).



Gambar 2.1. Struktur coronavirus
Sumber: (Li *et al.*, 2020)

SARS-CoV2 yang masuk kedalam *betacoronavirus* dan menyebabkan COVID-19 atau *Coronavirus Disease-2019* (Shereen *et al.*, 2020).

2.1.1. Transmisi

Virus ini akan berpindah melalui secret saliva atau droplet dan aerosol. Droplet adalah partikel air yang cukup besar yaitu dengan diameter $> 5\mu\text{m}$. Droplet akan mengendap pada permukaan setelah di produksi, menyebar dalam jarak yang lebih pendek dan tetap di udara dalam waktu yang lebih singkat dari aerosol. Aerosol adalah partikel yang lebih kecil, yaitu $<5\mu\text{m}$. Aerosol akan berada di udara beberapa menit sampai beberapa jam. Aerosol dihasilkan dari bersin, batuk, berbicara, bernyanyi, dan tertawa (Pasnick *et al.*, 2020).

Transmisi dengan kontak tidak langsung dapat melalui fomit atau permukaan yang terkontaminasi, yang selanjutnya terdapat sentuhan pada mulut, hidung, atau mata (World Health Organization, 2020). Penelitian menunjukkan terdapat 2 orang pasien yang terkonfirmasi virus corona, tidak berapa lama keluarga dan kerabat yang berinteraksi, dan tinggal bersama 2 pasien ini terkonfirmasi virus corona. Kejadian ini membuktikan, jika kontak erat dapat menjadi transmisi (Chan *et al.*, 2020).

2.1.2. Gejala Klinis

Pasien COVID-19 dapat mengalami gejala tanpa komplikasi, gejala dengan komplikasi, dan tanpa gejala. Gejala ringan tanpa komplikasi yang sering dialami adalah demam, batuk kering, batuk

produktif dan sesak. Gejala lain yaitu pilek, nyeri tenggorokan, kelelahan, nyeri kepala, dan diare (Guan *et al.*, 2020). Penelitian pada 41 pasien yang diamati Huang, 98% mengalami demam, batuk (76%), dan mialgia atau kelelahan (44%). Beberapa pasien mengalami batuk produktif (28%), hemoptisis (5%), sakit kepala (8%), dan diare (3%). Mayoritas pasien juga menderita dispnea (55%). Demam mencapai suhu

> 39.0°C. Pasien juga mengalami leukopenia atau kadar sel darah putih rendah (Huang *et al.*, 2020). Penelitian menunjukkan gambaran umum pada CT scan dada adalah bilateral patchy shadowing dan *ground-glass opacity*. Gejala dengan komplikasi yang sering terjadi dari 1099 pasien adalah (1,1%) syok septik, sindrom gangguan pernafasan akut (3,4%), dan pneumonia (91,1%) (Guan *et al.*, 2020). Kriteria gejala di Indonesia, yaitu tanpa gejala, sakit ringan, sakit sedang, sakit berat, dan sakit kritis. Kriteria tanpa gejala, yaitu tidak ada gejala yang timbul pada pasien. Sakit ringan, yaitu pasien menunjukkan gejala tanpa komplikasi. Sakit sedang akan disertai dengan pneumonia ringan. Tanda klinis pneumonia akan muncul pada remaja atau dewasa dan muncul gejala, seperti batuk, demam, dispnea, dan nafas cepat, tetapi tidak muncul tanda pneumonia berat, sedangkan pada anak akan timbul batuk atau kesulitan bernafas disertai nafas cepat. Pasien dengan sakit berat akan timbul manifestasi klinis berupa pneumonia berat / ISPA berat.

Manifestasi klinis pada sakit kritis adalah adanya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

2.1.3. Patogenesis

SARS-CoV 2 masuk ke tubuh manusia melalui saluran pernafasan. Virus ini akan masuk terutama ke sel alveolar tipe 2, yang berfungsi untuk menghasilkan surfaktan agar tegangan permukaan alveolus rendah. Virus ini masuk melalui pengikatan dengan reseptor ACE II atau berfusi langsung melalui TMPRSS 2 atau trans membrane serin protein protease 2. Virus ini kemudian akan di endositosis. Pembukaan envelope virus dan pelepasan asam nukleat virus (ssRNA+) akan terjadi didalam sel. Ribosom akan menerjemahkan ssRNA+ menjadi poli protein di sitosol dan retikulum endoplasma. Poli protein akan diubah oleh protease menjadi struktur-struktur protein virus. Ribosom juga akan menghasilkan enzim RNA polymerase. RNA polymerase akan mengubah ssRNA + menjadi ssRNA – yang kemudian akan diubah kembali menjadi ssRNA+ yang lebih banyak. ssRNA+ yang akan diterjemahkan oleh ribosom menjadi poli protein juga akan semakin banyak. Struktur protein virus dan asam nukleat akan dikemas di badan golgi dan akan *release* dengan eksositosis (Shereen *et al.*, 2020).

Inflamasi akan terjadi, IFN α dan β akan keluar untuk memberi sinyal jika terdapat virus yang menginfeksi, kemudian akan terjadi sintesis antivirus peptide yang akan melindungi sel lain, sehingga memiliki pertahanan yang lebih. Inflamasi juga akan menghasilkan sitokin yang akan melepas makrofag alveolar. Mediator inflamasi seperti IL-6, IL-1, IL-8, TNF α , dan sedikit IFN γ . IL-1 dan IL-6 muncul dan akan meningkatkan permeabilitas vaskuler. Cairan bergerak ke intersisial, yaitu ke ruang antara kapiler dan alveolus. Cairan ini akan masuk ke alveolus dan terjadi edema alveolus. Oksigen akan sulit masuk, sehingga tekanan oksigen akan menurun dan dapat terjadi hipoksemia. Karbondioksida juga akan sulit keluar dan tekanan karbondioksida akan meningkat, kemudian dapat terjadi hiperkapnia. Mediator inflamasi juga akan meningkatkan adesi sel. Neutrofil akan tertarik ke alveolus sebagai respon peradangan. Neutrofil akan diaktifkan IL-8 dan akan melepas protease dan *Reactive Oxygen Species* (ROS), kemudian akan merusak jaringan elastin dan sel alveolar tipe satu dan dua. Sitokin yang semakin meningkat akan melepas leukoterin dan prostaglandin yang akan mengaktifkan saraf kranial dan menimbulkan refleks batuk yang tidak produktif atau batuk kering. Leukoterin dan prostaglandin juga akan menimbulkan bronkokonstriksi. Saluran pernafasan akan menyempit, sehingga tekanan oksigen akan menurun dan tekanan karbondioksida akan meningkat yang akan menimbulkan

hipoksemia dan hiperkapnia (Lingeswaran *et al.*, 2020).

2.1.4. Diagnosis

Menurut WHO, tes diagnostik pada COVID-19 dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu mendeteksi virus itu sendiri dengan RNA virus atau antigen dan mendeteksi respons imun manusia terhadap infeksi (antibodi atau penanda biologis lainnya). Deteksi fragmen virus, seperti protein atau asam nukleat, pada tes virologis menjadi bukti kuat untuk infeksi virus. Orang yang terinfeksi dengan tanpa gejala atau sebelum muncul gejala, dan muncul gejala dapat menghasilkan tes positif dengan terdeteksinya asam nukleat atau protein virus. Tes virologi untuk menemukan SARS-CoV 2 adalah tes amplifikasi asam nukleat (NAAT), yaitu *real time reverse-transcription polymerase chain reaction* (rRT-PCR) dengan *sequencing*. SARS-CoV 2 terkonfirmasi jika ditemukannya minimal 2 bagian-bagian gen E, RdRP, N, dan S SARS-CoV 2 atau rRT-PCR menunjukkan positif *betacoronavirus* dan ditemukan seluruh atau sebagian gen yang spesifik SARS-CoV 2. Pemeriksaan antigen antibody tidak dianjurkan WHO sebagai tes diagnostic yang pasti dan harus disesuaikan dengan terjadinya paparan dan munculnya gejala (WHO, 2020).

Pemeriksaan penunjangnya adalah pemeriksaan laboratorium dengan memeriksa darah lengkap atau darah rutin, ureum, LED, gula darah, SGOT, SGPT, natrium, klorida, kalium, procalcitonin, analisa

gasdarah, waktu perdarahan, PT, APTT, bilirubin indirect, bilirubin direct, bilirubin total, pemeriksaan laboratorium RT-PCR, dan/atau kultur mikrobiologi (aerob) yang memiliki resistensi Anti HIV dan dengan pemeriksaan radiologi foto thorax (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

2.1.5. Komorbid

Komorbidity atau penyakit penyerta memiliki efek besar pada pasien dengan COVID-19 dan menyebabkan tingginya risiko kejadian serius (Nandy *et al.*, 2020). Menurut CDC, yang termasuk resiko adalah kanker, penyakit ginjal kronis, PPOK, penyakit kardiovaskuler (gagal jantung, kardiomiopati, penyakit arteri koroner atau *immunocompromised*, obesitas (indeks massa tubuh 30 kg / m^2 atau lebih tetapi kurang dari 40 kg / m^2), obesitas Berat (BMI $\geq 40 \text{ kg / m}^2$), kehamilan, *sickle cell disease*, merokok, diabetes melitus tipe 2 (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020).

Penelitian dari tiga pasien tertua dalam keluarga yang terinfeksi dengan penyakit penyerta, yaitu hipertensi dan diabetes memiliki gejala sistemik yang lebih parah berupa kelemahan umum dan batuk kering (Chan *et al.*, 2020). Perawatan ICU dibutuhkan 38% pasien yang memiliki komorbid, seperti diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskuler, PPOK, dan asma (Huang *et al.*, 2020).

2.2. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus (DM) merupakan kumpulan kelainan metabolik dengan adanya hiperglikemia. Hiperglikemia terjadi karena defek pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM spesifik oleh penyebab lain. Karakteristik diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah resistensi insulin dan/atau gangguan sekresi insulin oleh sel beta pankreas (Decroli, 2019). Keluhan klasik pada pasien DM adalah poliuri atau sering kencing, polidipsia atau sering haus, sering makan atau polifagia, dan berat badan menurun tanpa sebab (PERKENI, 2019).

2.2.1. Patofisiologi

Patofisiologi utama pada diabetes melitus tipe 2 adalah resistensi insulin dan defek pada sel beta pankreas.

1. Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah menurunnya kemampuan respon jaringan perifer terhadap insulin (Kumar, Abbas dan Aster, 2012). Resistensi insulin menyebabkan insulin tidak bisa berfungsi secara normal, yaitu merangsang transporter glukosa pada pembuluh darah terbuka agar glukosa dapat masuk ke sel beta pankreas dan sel lain untuk metabolisme aerobik yang hasilnya berupa energi/ATP. ATP akan merangsang vesikel yang memproduksi insulin pada sel beta pankreas. Insulin juga tidak dapat mendukung perubahan glukosa menjadi glikogen pada sel

hati (Sherwood, 2014). Gula darah akan berlebih atau disebut hiperglikemia. Kelebihan glukosa pada darah akan dikeluarkan kemih, akibatnya akan muncul keluhan polyuria. Jika seseorang mengalami polyuria, semakin lama cairan tubuh berkurang dan akan mengalami dehidrasi. Seseorang yang mengalami dehidrasi akan membutuhkan cairan/haus dan biasanya akan timbul keluhan polydipsia (Kumar, Abbas dan Aster, 2012). Hiperglikemia kronik dapat terjadi, saat insulin diproduksi lebih banyak untuk mengatasi keadaan resistensi insulin dan mempertahankan keadaan normoglikemik (Decroli, 2019).

2. Defek sel β -pankreas

Resistensi insulin yang meningkat dan berkelanjutan akan terus memaksa sel beta pankreas memproduksi insulin yang semakin meningkat. Semakin lama akan terjadi hyperplasia dan hipertrofi sel pada pankreas. Sel beta pankreas yang tetap harus memproduksi insulin yang tinggi semakin lama akan disfungsi dan apoptosis. Kondisi hiperglikemia kronik akan menurunkan sintesis dan sekresi insulin, selain itu dapat merusak sel beta pankreas. Pankreas juga akan menghasilkan amyloid yang akan terus menumpuk dan dapat merusak sel beta pankreas. *Reactive oxygen species* (ROS) akan diproduksi sel beta pankreas yang terus terkena hiperglikemia. ROS yang meningkat berlebihan akan mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas (Decroli,

2019).

2.2.2. Diagnosis

Pemeriksaan glukosa darah yang diambil dari pembuluh vena dapat menjadi diagnosis DM. Seseorang dikatakan DM jika pada pemeriksaan glukosa darah memenuhi kriteria berikut (PERKENI, 2019):

1. Glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Pemeriksaan dilakukan saat tidak ada asupan kalori min. 8 jam (puasa). ATAU
2. Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram setelah 2 jam didapatkan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL. ATAU
3. Glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL disertai keluhan klasik. ATAU
4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$.

2.2.3. Komplikasi

Pasien DMT2 mengalami hiperglikemia dan resistensi insulin yang akan menyebabkan disfungsi endotel dengan meningkatkan vasodilatasi, fibrinolisis, dan antiagregasi. Inflamasi, gangguan availabilitas nitrit oksida endotel vaskuler, dan stres oksidatif juga akan terjadi. Hiperglikemia akan menimbulkan apoptosis pada tunika intima dan akan menimbulkan apoptosis pada sel endotel. Lesi aterosklerosis akan terbentuk dan dapat berlanjut menjadi

penyakit kardiovaskuler yang merupakan komplikasi makrovaskuler DM (Decroli, 2019). Hiperglikemia bersama dengan hiperinsulinemia dan resistensi insulin akan menyebabkan keadaan protombik pada diabetes melitus tipe 2 dan menimbulkan hiperkoagulasi yang akan menjadi penyakit kardiovaskuler (Aru Sudoyo, Bambang Setiyonadi, 2014). Disfungsi dan aktivasi abnormal dari trombosit menyebabkan hiperaktivitas trombosit. Pergantian trombosit (trombopoiesis) dan waktu hidup trombosit lebih cepat dan reaktif akan menyebabkan keadaan trombogenik dan pergantian trombosit meningkat. Trombosit juga mengalami peningkatan aktivasi, adesi dan agregasi (Kodiatte *et al.*, 2012). Prothrombin time (PT) menunjukkan faktor koagulasi jalur ekstrinsik, sedangkan activated partial thromboplastin time (APTT) menunjukkan kelainan jalur intrinsik, jika memanjang jika terdapat defisiensi faktor koagulasi atau terdapat inhibitor koagulasi, sedangkan pemendekan APTT dan PT menunjukkan kondisi hiperkoagulasi (Zhao *et al.*, 2011; Ephraim *et al.*, 2017).

Komplikasi lain adalah nefropati diabetikum. Nefropati diabetikum memiliki tiga ciri, yaitu proteinuria, hipertensi, dan gangguan ginjal (Decroli, 2019). Pasien diabetes melitus juga rentan terkena infeksi dengan meningkatkan virulensi pathogen, menurunkan interleukin, disfungsi kemotaksis neutrophil, dan gangguan fagositik (PERKENI, 2019).

2.3. Hubungan COVID-19 dengan Diabetes Melitus Tipe 2

ACE 2 merupakan reseptor pada kasus COVID-19. ACE-2 memecah angiotensin II menjadi metabolitnya, seperti angiotensin (1-9) dan angiotensin(1-7), yang merupakan vasodilator kuat dan mengikat reseptor proto-onkogen dengan efek anti-inflamasi. ACE II akan menghambat perubahan angiotensin I ke angiotensin II yang diatur oleh ACE. Sifat angiotensin II, yaitu vasokonstriktor aktif dan pro-inflamasi. ACE-2 diekspresikan dalam berbagai jaringan yang berbeda termasuk saluran pernapasan atas dan bawah, miokardium, mukosa gastrointestinal, dan pankreas. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan ACE-2, sehingga keseimbangan ACE dan ACE-2 berubah dengan ACE akan lebih mendominasi, sehingga akan mengakibatkan peningkatan efek pro-inflamasi dan kerusakan jaringan. Virus yang masuk ke pankreas juga akan semakin merusak pankreas pada pasien DMT2. Hiperglikemia pada DMT2 dapat merusak respons imun adaptif terhadap virus, sekaligus meningkatkan reaksi inflamasi sistem kekebalan bawaan (Pugliese *et al.*, 2020). Pasien DMT2 dengan COVID-19 memiliki keadaan hiperkoagulasi yang mengakibatkan hasil yang lebih buruk pada pasien. Penelitian menunjukkan pasien diabetes dengan COVID-19 mengalami peningkatan risiko hiperkoagulabilitas, dan banyak pasien COVID-19 yang parah dan fatal tampaknya pada akhirnya meninggal karena emboli paru kecil (Connors dan Levy, 2020). Pasien DM juga mengalami radang kronis. Penanda peradangan seperti protein C-reaktif, laju sedimentasi eritrosit, dan interleukin-6 meningkat pada pasien

diabetes dengan COVID-19, yang dapat menyebabkan badai sitokin dan pada gilirannya, menyebabkan pneumonia parah bahkan kematian. IL-6 memiliki sifat pro-inflamasi pada imunitas bawaan, dan berkorelasi dengan derajat keparahan penyakit . Penelitian membuktikan pada pasien COVID-19 dengan DM memiliki tingkat infeksi parah dan fatalitas kasus yang lebih tinggi (Shang *et al.*, 2020). Peningkatan leukosit, netrofil, limfosit dihubungkan dengan kondisi inflamasi pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Duman *et al.*, 2019).

2.4. Tatalaksana Farmakologi COVID-19 dengan Diabetes Melitus Tipe 2

Pasien COVID-19 dengan diabetes melitus tipe 2 tanpa gejala dapat diberikan pilihan vitamin C, yaitu tablet vitamin C non acidic 500 mg setiap 6-8 jam oral dalam 14 hari, tablet isap 500 mg setiap 12 jam oral untuk 30 hari, multivitamin 1-2 tablet setiap 24 jam untuk 30 hari, dan multivitamin B,C, E, Zinc. Vitamin D dapat diberikan berupa tablet, tablet *effervescent*, kapsul, tablet kunyah, kapsul lunak, tablet hisap, sirup, serbuk dengan dosis 400 IU-1000 IU/hari atau tablet 1000 IU atau tablet kunyah 5000 IU. Fitofarmaka dan Obat Modern Asli Indonesia yang terdaftar BPOM diberikan dengan pengawasan dokter. Obat dengan sifat antioksidan juga diberikan dan tetap mengonsumsi pengobatan rutin diabetes melitus (PDPI *et al.*, 2020).

Pasien dengan gejala ringan memiliki tata laksana farmakologi yang sama seperti pasien tanpa gejala dengan tambahan azitromisin 1 x 500 mg /hari selama 5 hari. Antivirus dapat diberikan Oseltamivir (Tamiflu) 75

mg/12 jam/oral selama 5-7 hari (terutama terdapat dugaan infeksi influenza) ATAU Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari pertama dan selanjutnya 2 x 600 mg pada hari ke 2 – 5. Parasetamol diberikan jika pasien demam. Obat antidiabetes oral dan insulin dapat diberikan seperti tatalaksana awal (PDPI *et al.*, 2020).

Pasien gejala sedang diberikan vitamin C 200 – 400 mg setiap 8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% dalam 1 jam diberikan drip intravena selama perawatan. Tatalaksana farmakologi diberikan Azitromisin 500 mg/24 jam per iv atau per oral selama 5 – 7 hari atau jika terdapat infeksi bakteri dapat diberikan Levofloksasin 750 mg/24 jam per iv atau per selama 5-7 hari. Antivirus Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari pertama dan selanjutnya 2x 600 mg pada hari ke 2-5 atau Remdesivir 200 mg IV drip hari pertama dilanjutkan 1x100 mg IV drip pada hari ke 2-5 atau hari ke 2-10. Antikoagulan dan terapi simptomatis dapat diberikan. Regimen insulin premix dapat diganti dengan insulin basal-bolus (PDPI *et al.*, 2020).

Pasien gejala berat juga diberikan vitamin C dan vitamin D dengan cara yang sama, vitamin B1 1 ampul/24 jam/intravena, azitromisin dan antivirus favipiravir. Kondisi sepsis karena infeksi bakteri dapat diberikan antibiotik sesuai hasil pemeriksaan kultur. Pada kasus berat yang mendapat terapi oksigen atau dengan ventilator diberikan Dekسامetason dengan dosis 6 mg/24 jam (10 hari) atau kortikosteroid lain seperti hidrokortison. Terapi anti-IL 6 (tocilizumab), IVIG atau *Mesenchymal Stem Cell* (MSCs) / Sel

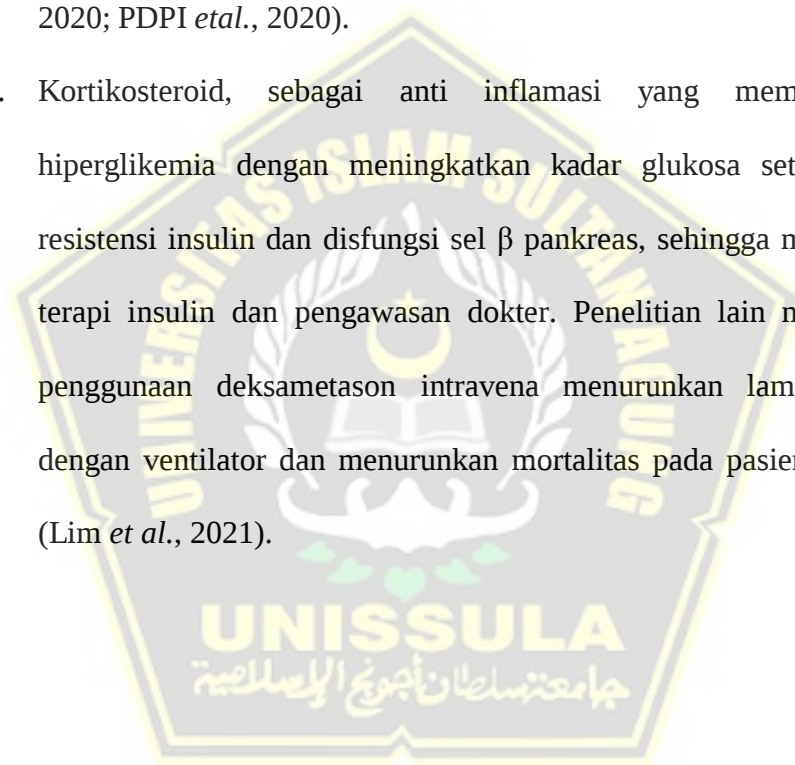
Punca, plasma konvalesen, terapi *plasma exchange* (TPE) dan lain-lain diberikan sesuai kondisi klinis pasien dan ketersediaan di rumah sakit terkait. Insulin intravena diberikan pada lini pertama pada pasien gejala berat (PDPI *et al.*, 2020).

Kombinasi lopinavir dengan ritonavir (Aluvia), Klorokuin fosfat, dan hidroksiklorokuin sudah tidak digunakan lagi karena *emergency use authoriazation (EUA)* dari BPOM Indonesia telah dicabut. Obat ini baru digunakan jika tidak ada obat antiviral yang tersedia (PDPI *et al.*, 2020). Obat-obatan yang mengenai diabetes antara lain:

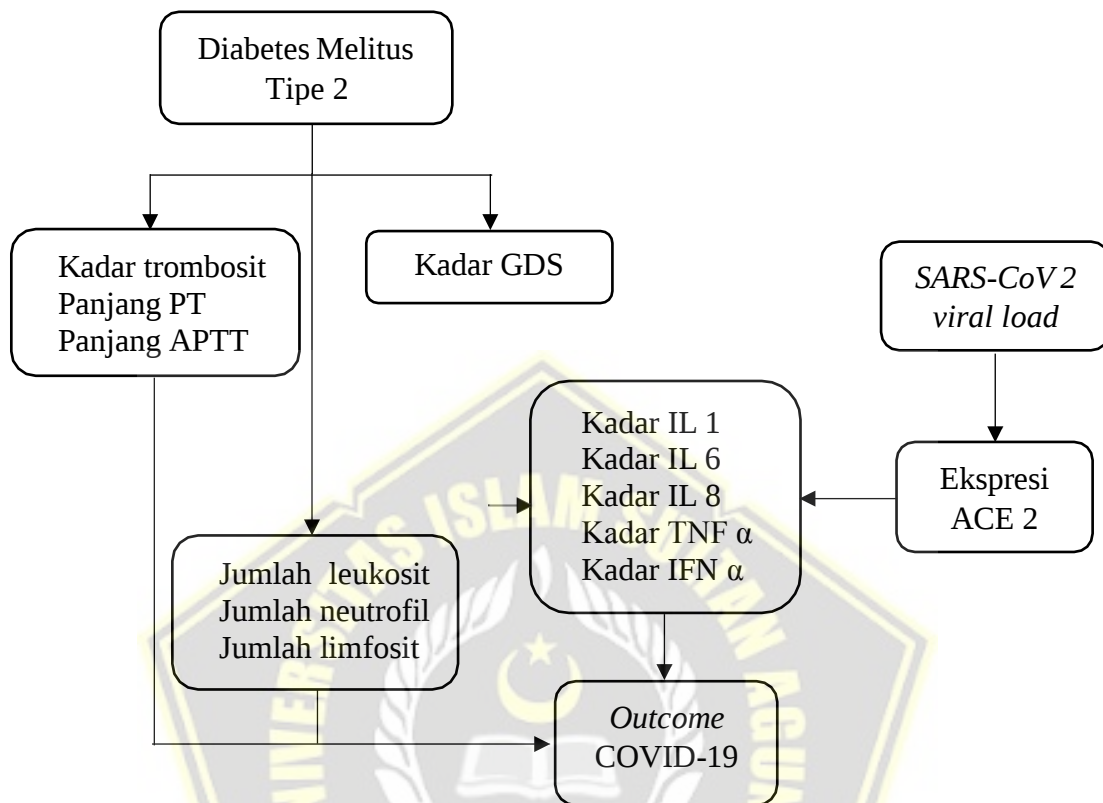
1. Metformin, digunakan pada pasien tanpa gejala sampai pasien gejala sedang dan tidak memiliki gangguan gastrointestinal dan hipoksia. Tidak memiliki resiko hipoglikemia.
2. Sulfonilurea, digunakan pada pasien gejala ringan dan memiliki resiko hipoglikemia apabila asupan makan tidak baik.
3. Penghambat Alfa glukosidase, untuk mengontrol gula darah setelah makan dan tidak digunakan untuk pasien dengan gangguan gastrointestinal atau pasien gejala berat/kritis.
4. Thiazolidindione (TZD), dapat digunakan bersama dengan glukokortikoid, memiliki resiko retensi cairan, memiliki sifat anti inflamasi dan tidak untuk pasien dengan gangguan hemodinamik.
5. DPP-4 *inhibitors*, digunakan pada pasien dengan gejala ringan. Tidak memiliki resiko hipoglikemia dan berpotensi sebagai anti inflamasi.
6. SGLT-2 *inhibitors*, resiko dehidrasi dan ketosis bagi pasien gejala

sedang – berat. Tidak memiliki resiko hipoglikemia dan beresiko terjadi hipovolemia.

7. GLP-1 *receptors agonists*, digunakan untuk pasien rawat jalan yang tidak memiliki gangguan gastrointestinal. Tidak memiliki resiko hipoglikemia dan berpotensi sebagai anti inflamasi.
8. Insulin, digunakan untuk pasien rawat inap gejala sedang – berat dengan pengawasan dokter terkait adanya hipoglikemia (Apicella *et al.*, 2020; PDPI *etal.*, 2020).
9. Kortikosteroid, sebagai anti inflamasi yang memiliki resiko hiperglikemia dengan meningkatkan kadar glukosa setelah makan, resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas, sehingga membutuhkan terapi insulin dan pengawasan dokter. Penelitian lain menunjukkan, penggunaan deksametason intravena menurunkan lama perawatan dengan ventilator dan menurunkan mortalitas pada pasien COVID-19 (Lim *et al.*, 2021).



2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.2. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.3. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Hipotesis penelitian berdasarkan tinjauan Pustaka, yaitu terdapat hubungan antara diabetes melitus tipe 2 dengan *outcome* pasien COVID-19.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan digunakan yaitu observasional analitik dengan rancangan penelitian kohort retrospektif.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Diabetes Melitus Tipe 2

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Outcome Pasien COVID-19

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. *Outcome* COVID-19

Definisi operasional *outcome* COVID-19 dengan melihat catatan medik adalah kondisi klinis pasien, yaitu sembuh dan meninggal.

Skala : Nominal

3.2.2.2. Diabetes Melitus Tipe 2

Pasien yang di diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2 oleh Dokter Penanggung Jawab Pelayanan (DPJP) dalam 24 jam saat rawat inap pada catatan rekam medis.

Skala : Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Target

Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan pemeriksaan RT-PCR di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan pemeriksaan RT-PCR di Rumah Sakit Islam Sultan Agung antara Maret 2020 – Maret 2021.

3.3.3. Sampel Penelitian

Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan pemeriksaan RT-PCR di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada Maret 2020 – Maret 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini, yaitu *non probability sampling* dengan teknik *purposive consecutive sampling*.

3.3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.3.4.1. Kriteria Inklusi:

Pasien COVID-19 dengan pemeriksaan RT-PCR positif

3.3.4.2. Kriteria Eksklusi:

Catatan medik tidak lengkap

3.3.5. Besar Sampel

Perhitungan sampel dengan metode korelasi analitik korelatifnominal-nominal:

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

$$n = \left(\frac{1,960 + 1,280}{0,5 \ln \frac{1+0,6}{1-0,6}} \right)^2 + 3$$

$$n = 25$$

Keterangan :

- n = Jumlah subjek yang diperlukan
- $Z\alpha$ = Deviat baku dari alpha (1,960)
- α = Kesalahan tipe I (0,05 = 5%)
- $Z\beta$ = Deviat baku dari beta (1,280)
- β = Kesalahan tipe II (0,1 = 10%)
- ln = Eksponensial atau log dari bilangan natural
- r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna (0,6)

Dengan demikian dibutuhkan 25 pasien COVID-19 dengan komorbid Diabetes Melitus tipe 2 dan 25 pasien COVID-19 tanpa komorbid Diabetes Melitus tipe 2.

3.4. Instrument Penelitian

Instrumen penelitian adalah rekam medis pasien di Rumah Sakit Islam Sultan Agung yang memenuhi kriteria.

3.5. Cara Penelitian

Penelitian ini dilakukan melalui beberapa langkah, yaitu:

3.5.1. Persiapan Penelitian

Persiapan dimulai dengan pengajuan judul penelitian yang kemudian dilanjutkan dengan penyusunan proposal penelitian sampai dengan seminar proposal penelitian.

3.5.2. Pelaksanaan Penelitian

Pengajuan surat izin penelitian dan pencatatan rekam medis pasien Rumah Sakit Islam Sultan Agung yang memenuhi kriteria. Dalam pelaksanaan penelitian, nama pasien akan dituliskan dalam bentuk koding angka. Pasien pertama dikoding dengan angka 1, pasien kedua dikoding dengan angka 2, dan seterusnya. Data hiperkoagulasi diperoleh dari jumlah trombosit masing-masing pasien dan dari panjang PT dan APTT. Kadar glukosa diperoleh dari kadar GDS. Data hiperinflamasi diperoleh dari kadar IL 1, IL 6, IL 8, TNF α , dan IFN α . Penanda respon imun diperoleh dari jumlah leukosit, limfosit, dan neutrofil.

3.5.3. Analisis Data

Data yang diperoleh akan ditempatkan dalam tabel karakteristik yang terdiri dari usia, jenis kelamin, lama rawat inap, hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit, trombosit, HbA1C, dan gula darah sewaktu, sedangkan data outcome dan diabetes ditempatkan

dalam tabel 2 x 2.

3.6. Tempat dan Waktu

3.6.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

3.6.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dimulai pada bulan Juni 2021.

3.7. Analisis Hasil

Analisis hasil data dengan analisis deskriptif, uji beda, dan uji hipotesis. Analisis deskriptif dan uji beda ditampilkan dalam tabel. Uji korelasi kontingen digunakan untuk mengetahui keeratan hubungan antara diabetes melitus tipe 2 terhadap *outcome* COVID-19. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS 21.0. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Kekuatan hubungan dapat dilihat pada tabel nilai r (rho).

Tabel 2.1. Rentang Nilai r

Rentang Nilai r	Interpretasi
0,0 s.d. <0,2	Sangat lemah
0,2 s.d. <0,4	Lemah
0,4 s.d. <0,6	Cukup
0,6 s.d. <0,8	Kuat
0,8 s.d. 1	Sangat kuat

Sumber: (Sopiyudin Dahlan, 2013)

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Juni 2021. Data penelitian ini diperoleh melalui pencatatan langsung data dari rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian ini melibatkan 50 orang subjek penelitian yang terdiri dari 25 orang yang mengalami diabetes dan 25 orang yang tidak mengalami diabetes. Karakteristik subjek penelitian ini ditampilkan pada tabel di bawah.

Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Diabetes	Non Diabetes
Usia		
21 – 30	0 (0)	3 (12)
31 – 40	2 (8)	8 (32)
41 – 50	7 (28)	8 (32)
51 – 60	12 (48)	4 (16)
61 – 70	4 (16)	2 (8)
Jenis kelamin		
Pria	9 (36)	12 (48)
Wanita	16 (64)	13 (52)
Lama rawat	11,48 ± 5,60	11,00 ± 2,63
Hasil Laboratoris		
Hb	13,24 ± 1,39	14,02 ± 1,19
Leukosit	8,69 ± 3,35	9,03 ± 8,21
Neutrofil	74,57 ± 11,66	70,04 ± 10,89
Limfosit	16,76 ± 8,73	22,01 ± 9,17
Trombosit	281,00 ± 109,47	240,68 ± 85,49
HbA1c	9,21 ± 2,78	5,03 ± 0,53
GDS	157,28 ± 32,57	82,64 ± 14,82

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang meninggal mayoritas berusia 51 sampai 60 tahun. Tidak didapatkan perbedaan lama rawat dan tidak ada perbedaan proporsi laki-laki dan perempuan antara pasien COVID-19 yang meninggal dan pasien COVID-19 yang sembuh. Pasien yang memiliki diabetes melitus tipe 2 memiliki Hb, leukosit dan limfosit yang cenderung lebih rendah, sedangkan kadar neutrofil, trombosit, HbA1c dan GDS cenderung lebih tinggi daripada pasien yang tidak memiliki diabetesmelitus tipe 2.

4.1.2. Korelasi Antara Diabetes dengan *Outcome* COVID-19

Korelasi antara diabetes dengan *outcome* COVID-19 dianalisis menggunakan metode koefisien kontingensi. Metode ini dipilih karena kedua variabel tersebut memiliki skala kategorik. Uji hipotesis ini dilakukan di aplikasi SPSS versi 22.

Tabel 4.2. Korelasi Antara Diabetes dengan Outcome COVID-19

		<i>Outcome</i>		Total	Nilai <i>p</i>
		Meninggal	Sembuh		
Diabetes	Ya	N 3	22	25	0,297
		% 6,0%	44,0%	50,0%	
	Tidak	N 1	24	25	
		% 2,0%	48,0%	50,0%	
Total		N 4	46	50	
		% 8,0%	92,0%	100,0%	

Tabel di atas menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara diabetes dengan *outcome* COVID-19 ($p = 0,297$).

4.2. Pembahasan

Coronavirus Disease 2019 merupakan salah satu masalah kesehatan yang sangat penting untuk diperhatikan karena memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Salah satu komorbid penting dari penyakit ini adalah diabetes yang menempati posisi kedua sebagai komorbid yang terbanyak ditemukan pada pasien COVID-19, setelah hipertensi (Singh *et al.*, 2020). Diduga diabetes akan mempengaruhi progresivitas dan *outcome* dari COVID-19. Hasil penelitian ini mendapati bahwa mayoritas (92,0%) pasien pada penelitian ini sembuh dari COVID-19. Hasil tabulasi silang menunjukkan bahwa jumlah pasien yang meninggal pada kelompok menderita diabetes memiliki proporsi yang lebih banyak, yaitu 3 dari 25 pasien (12,0%), dibandingkan pasien yang tidak menderita diabetes, yaitu 1 dari 25 pasien (4,0%). Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara diabetes dengan *outcome* pasien COVID-19 ($p = 0,297$).

Hasil ini berbeda dengan sebuah penelitian yang dilakukan oleh Akbariqomi (2020) di Iran. Penelitian retrospektif dengan desain *case study* yang melibatkan 595 orang tersebut bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik epidemiologi dan klinis serta *outcome* pasien COVID-19 dengan dan tanpa diabetes. Penelitian tersebut mendapati bahwa secara signifikan, pasien dengan diabetes memiliki lebih banyak komplikasi dan membutuhkan lebih banyak bantuan pernapasan daripada yang tidak diabetes ($P < 0,001$) (Akbariqomi *et al.*, 2020). Hasil berbeda juga

didapatkan pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Huang (2020). Penelitian *systematic review* yang melibatkan 6.452 orang tersebut bertujuan untuk menyelidiki hubungan antara diabetes dan hasil yang buruk pada pasien dengan pneumonia COVID-19. Penelitian tersebut mendapati bahwa diabetes dikaitkan dengan kematian (RR 2,12 [1,44, 3,11], $p < 0,001$; I2: 72%), COVID-19 berat (RR 2,45 [1,79, 3,35], $p < 0,001$; I2: 45%), dan ARDS (RR 4,64 [1,86, 11,58], $p = 0,001$; I2: 9%) (Huang, Lim and Pranata, 2020). Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Roncon (2020) di Rovigo, Italia, juga menunjukkan hasil yang mendukung penelitian ini. Penelitian dengan desain *case study* yang melibatkan 1.382 orang tersebut bertujuan untuk menilai risiko masuk ICU dan risiko mortalitas pada pasien COVID-19 diabetes. Penelitian tersebut mendapati bahwa antara 1.382 pasien (usia rata-rata 51,5 tahun, 798 laki-laki), DM menjadi komorbiditas kedua yang lebih sering. Pasien diabetes memiliki risiko kematian yang lebih tinggi (OR 3,21, 95% CI 1,82-5,64, $p < 0,0001$, I2 = 16%) (Roncon *et al.*, 2020). Penelitian lain yang juga menunjukkan hasil yang kontradiktif dengan penelitian ini didapatkan pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Alguwaihes (2020) di Arab Saudi. Penelitian studi retrospektif dengan desain *case study* yang melibatkan 439 orang tersebut bertujuan untuk mengetahui informasi tentang karakteristik klinis dan hasil pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan atau tanpa diabetes mellitus. Penelitian tersebut mendapati bahwa pasien diabetes memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi secara signifikan (20,5% berbanding 12,3%; $p =$

0,04) dan waktu bertahan hidup yang lebih rendah ($p = 0,016$) dibandingkan non- diabetes (Alguwaihes *et al.*, 2020).

Peningkatan kadar glukosa secara langsung meningkatkan replikasi SARS-CoV-2 dan glikolisis menopang replikasi SARS-CoV-2 melalui produksi spesies oksigen reaktif (ROS). Hal ini menunjukkan bahwa kondisi hiperglikemia akan mendukung proliferasi virus. Kondisi tersebut menyebabkan tiga proses patologis yang memperburuk kondisi pasien, sehingga mempengaruhi *outcome*-nya. Pertama, terjadi peningkatan kecepatan metabolisme seluler, terutama pada paru-paru. Tanpa suplementasi oksigen yang adekuat, kondisi ini dapat menyebabkan hipoksia seluler yang dapat berkembang menjadi infark jaringan. Lebih lanjut, infark pada jaringan paru tersebut dapat memicu terjadinya ARDS yang akan semakin meningkatkan tingkat keparahan pasien dan sangat mempengaruhi mortalitasnya. Kedua, terjadi disregulasi metabolisme glukosa, sehingga terjadi hiperglikemia berkepanjangan. Kondisi ini memunculkan sifat toksik dari glukosa (glukotoksisitas), menyebabkan kerusakan pada endotel dan meningkatkan risiko terbentuknya tromboembolus. Ketika terbentuk trombus pada pembuluh darah paru, jantung, ginjal, atau otak, morbiditas dan mortalitas pasien akan meningkat. Ketiga, respon inflamasi muncul berlebihan, termasuk badai sitokin yang disertai dengan peningkatan produksi berbagai jenis stres oksidatif. Kondisi ini dapat merusak organ-organ vital secara langsung, menyebabkan disfungsi multi organ. Ketika terjadi kegagalan fungsi organ multipel,

morbiditas dan mortalitas pasien akan meningkat (Ana Campos Codo *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2021).

Penelitian ini juga menunjukkan jumlah neutrofil yang lebih tinggi pada pasien yang memiliki diabetes melitus tipe 2. Leukosit dan neutrofil merupakan biomarker inflamasi. Peningkatan leukosit dan neutrofil menandakan adanya inflamasi yang juga lebih besar (Miftode *et al.*, 2021). Jumlah limfosit pasien yang memiliki diabetes melitus tipe 2 lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak memiliki diabetes melitus tipe 2 dan menunjukkan adanya limfopenia. Limfopenia terjadi akibat adanya SARS-CoV-2 yang dapat secara langsung menghancurkan limfosit dan kondisi badai sitokin juga dapat menghancurkan limfosit, sehingga akan terjadi penurunan jumlah limfosit. Limfopenia juga berkaitan dengan adanya ARDS (Terpos *et al.*, 2020). Hasil ini juga ditemukan pada penelitian sebelumnya yaitu jumlah netrofil yang meningkat dan limfosit yang menurun (Zhang *et al.*, 2020). Pada penelitian ini kadar trombosit pasien menunjukkan normal. Hasil ini belum bisa menunjukkan adanya tromboemboli atau gangguan koagulasi karena gangguan koagulasi juga harus dilihat dari peningkatan kadar D-dimer, pemanjangan PT atau APTT, peningkatan fibrinogen (Willim, Hardigaloeh and Supit, 2020).

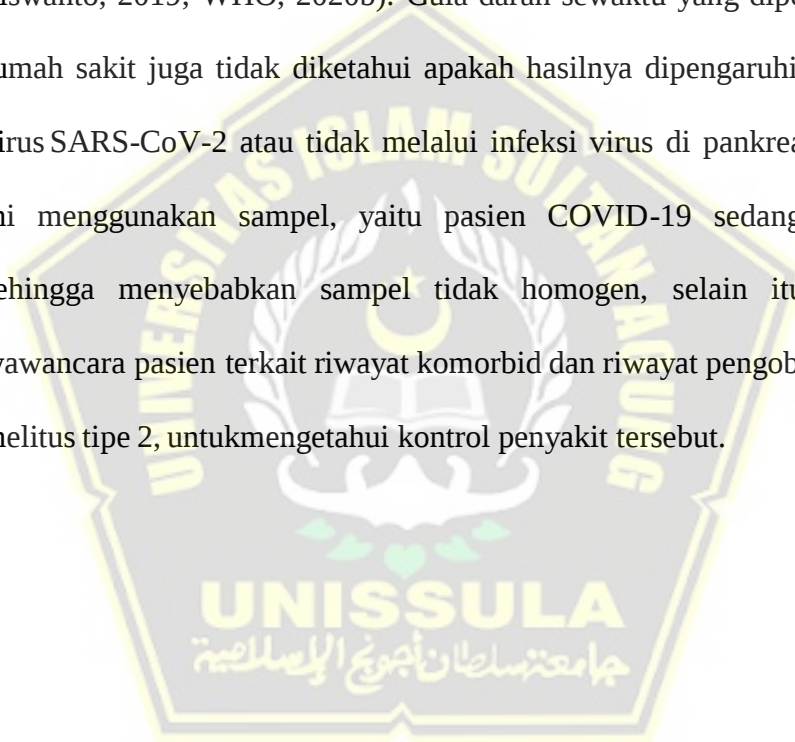
Usia lebih dari 45 tahun masuk ke dalam resiko tinggi memiliki diabetes melitus tipe 2 (PERKENI, 2019). Kasus di Indonesia juga menunjukkan yaitu kelompok usia ≥ 60 tahun memiliki presentase 46,6 meninggal (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2020). Penelitian

sebelumnya menunjukkan pasien yang lebih tua lebih tinggi resikonya menderita pneumonia berat, limfopenia, dan penanda inflamasi yang meningkat dibandingkan dengan pasien yang lebih muda (Liu *et al.*, 2020). Keadaan ini terkait dengan imunitas tubuh yang menurun, sehingga respon terhadap infeksi juga lebih buruk dan dapat mengakibatkan badai sitokin yang dapat berakibat timbulnya gagal napas (Azwar *et al.*, 2020).

Hasil penelitian ini menunjukkan pasien COVID-19 yang memiliki diabetes melitus tipe 2 memiliki HbA1c yang tinggi. Hemoglobin A1c (HbA1c) adalah komponen minor dari hemoglobin yang berikatan dengan glukosa. HbA1c merupakan glikosilasi atau hemoglobin glikosilasi atau glycohemoglobin (Que, Yasa dan Lestari, 2015). HbA1c digunakan untuk mengevaluasi rata-rata kadar glukosa darah selama 3 bulan terakhir. Pasien COVID-19 dengan kadar HbA1c yang lebih tinggi dapat menunjukkan tingkat keparahan yang relatif lebih tinggi, dan infeksi itu sendiri juga dapat menyebabkan peningkatan kadar HbA1c. Respon terhadap SARS-CoV-2 akan menghasilkan faktor inflamasi yang mungkin terlibat pada kerusakan sel β - pankreas dan resistensi insulin yang mengakibatkan abnormalitas metabolisme glukosa dan ACE2 sebagai reseptor SARS-CoV-2 memiliki ekspresi yang tinggi pada pankreas (Wang, Du and Zhu, 2020).

Perbedaan hasil antara penelitian ini dengan beberapa penelitian sebelumnya disebabkan oleh beberapa alasan. Sistem imun yang dimiliki pasien bisa dalam kondisi yang baik. Sistem imun tubuh memiliki peranan penting dalam COVID-19. Mekanisme sistem imun oleh jaringan limfoid,

sel efektor khusus, sitokin dan kemokin akan bekerja sama dalam menjaga kekebalan tubuh. Sistem imun bawaan (*innate immunity*) yaitu makrofag, neutrofil, dan sel dendrit akan memperlambat replikasi virus dan mencegah timbulnya gejala. Sistem imun adaptif (*adaptive immunity*) akan memproduksi antibodi yang spesifik (imunoglobulin) yang akan mengikat virus. Imunitas seluler akan menghasilkan sel T yang akan mengidentifikasi dan mengeliminasi sel yang terinfeksi virus (Wasityastuti, Dhamarjati and Siswanto, 2019; WHO, 2020b). Gula darah sewaktu yang diperiksa saat di rumah sakit juga tidak diketahui apakah hasilnya dipengaruhi oleh infeksi virus SARS-CoV-2 atau tidak melalui infeksi virus di pankreas. Penelitian ini menggunakan sampel, yaitu pasien COVID-19 sedang dan berat, sehingga menyebabkan sampel tidak homogen, selain itu diperlukan wawancara pasien terkait riwayat komorbid dan riwayat pengobatan diabetes melitus tipe 2, untuk mengetahui kontrol penyakit tersebut.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Pasien COVID-19 dengan diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang paling banyak berusia 51 sampai 60. Pasien memiliki Hb, leukosit dan limfosit yang cenderung lebih rendah, sedangkan kadar neutrofil, trombosit, HbA1c dan GDS cenderung lebih tinggi.
- 5.1.2. Tidak terdapat korelasi antara diabetes melitus tipe 2 dengan *outcome* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

5.2. Saran

Penelitian selanjutnya disarankan agar mempertimbangkan wawancara pasien terkait riwayat komorbid dan riwayat pengobatan diabetes melitus tipe 2 dan hanya mengambil satu kelompok COVID-19 sedang atau berat agar sampel homogen.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbariqomi, M. *et al.* (2020) 'Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 169. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108467.
- Alguwaihes, A. M. *et al.* (2020) 'Diabetes and Covid-19 among hospitalized patients in Saudi Arabia: a single-centre retrospective study', *CardiovascularDiabetology*, 19(1). doi: 10.1186/s12933-020-01184-4.
- Ana Campos Codo, A. *et al.* (2020) 'Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1a/ Glycolysis-Dependent Axis II Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1a/Glycolysis-Dependent Axis', *Cell Metabolism*.
- Angelidi, A. M., Belanger, M. J. and Mantzoros, C. S. (2020) 'Commentary: COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next', *Metabolism: Clinical and Experimental*, 107, p. 154245. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154245.
- Apicella, M. *et al.* (2020) 'COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes', *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 8(9), pp. 782–792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.
- Aru Sudoyo, Bambang Setiyonadi, S. S. (2014) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi VI, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*.
- Azwar, M. K. *et al.* (2020) 'Clinical Profile of Elderly Patients with COVID-19 hospitalised in Indonesia's National General Hospital', *Acta medica Indonesiana*.
- Carroll, K. C. and Hobden, J. A. (2016) *Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology, Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2020) *Diabetes Risk Factors*. Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/risk-factors.html>.
- Chan, J. F. W. *et al.* (2020) 'A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster', *The Lancet*, 395(10223), pp. 514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

- Connors, J. M. and Levy, J. H. (2020) 'COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation', *Blood*, 135(23), pp. 2033–2040. doi: 10.1182/BLOOD.2020006000.
- Decroli, E. (2019) *Diabetes Melitus Tipe 2, Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas*.
- Drew, C. and Adisasmita, A. C. (2021) 'Gejala dan komorbid yang memengaruhi mortalitas pasien positif COVID-19 di Jakarta Timur, Maret-September 2020', 3(3), pp. 274–283.
- Duman, T. T. *et al.* (2019) 'Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus', *African Health Sciences*, 19(1), pp. 1602–1606. doi: 10.4314/ahs.v19i1.35.
- Ephraim, R. K. *et al.* (2017) 'High risk of coagulopathy among Type-2 Diabetes Mellitus clients at a municipal hospital in Ghana', *Ghana medical journal*, 51(3), pp. 101–107. doi: 10.4314/gmj.v51i3.2.
- Gómez, J. *et al.* (2020) 'Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome', *Gene*, 762(July), p. 145102. doi: 10.1016/j.gene.2020.145102.
- 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.
- Huang, C. *et al.* (2020) 'Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China', *The Lancet*, 395(10223), pp. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Huang, I., Lim, M. A. and Pranata, R. (2020) 'Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression: Diabetes and COVID-19', *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), pp. 395–403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.
- Isbaniah, F. and Susanto, A. D. (2020) 'Pneumonia Corona Virus Infection Disease-19 (COVID-19)', *J Indon Med Assoc*, 70(4), pp. 87–94.
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia (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.

- Kodiatte, T. A. *et al.* (2012) 'Mean Platelet Volume in Type 2 Diabetes Mellitus', *Journal of Laboratory Physicians*, 4(01), pp. 005–009. doi: 10.4103/0974- 2727.98662.
- Kumar, V., Abbas, A. K. and Aster, J. C. (2012) *Robbin Basic Pathology, RobbinsBasic Pathology*.
- Li, G. *et al.* (2020) 'Coronavirus infections and immune responses', *Journal of Medical Virology*, 92(4), pp. 424–432. doi: 10.1002/jmv.25685.
- Lim, S. *et al.* (2021) 'COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management', *Nature Reviews Endocrinology*, 17(1), pp. 11–30. doi:10.1038/s41574-020-00435-4.
- Lingeswaran, M. *et al.* (2020) 'Inflammation, Immunity and Immunogenetics in COVID-19: A Narrative Review', *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 35(3), pp. 260–273. doi: 10.1007/s12291-020-00897-3.
- Liu, K. *et al.* (2020) 'Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients', *Journal of Infection*. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.005.
- Miftode, E. *et al.* (2021) 'Diabetes Mellitus—A Risk Factor for Unfavourable Outcome in COVID-19 Patients—The Experience of an Infectious Diseases Regional Hospital', *Healthcare*. doi: 10.3390/healthcare9070788.
- Nafakhi, H. *et al.* (2021) 'Predictors of adverse in-hospital outcome and recovery in patients with diabetes mellitus and COVID-19 pneumonia in Iraq', *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 15(1), pp. 33–38. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.014.
- Nandy, K. *et al.* (2020) 'Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events', *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(5), pp. 1017–1025. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.064.
- Pal, R. and Bhansali, A. (2020) 'COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, p. 108132. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108132.
- Pasnick, S. *et al.* (2020) 'SARS-CoV-2 transmission and the risk of aerosol-generating procedures', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(4), pp. P13–P14. doi: 10.1164/rccm.2024P13.
- PDPI *et al.* (2020) *Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020, Pedoman Tatalaksana COVID-19*.

- PERKENI (2019) 'Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa', in *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*.
- Pugliese, G. *et al.* (2020) 'Is diabetes mellitus a risk factor for COReNaVirus Disease 19 (COVID-19)?', *Acta Diabetologica*, 57(11), pp. 1275–1285. doi:10.1007/s00592-020-01586-6.
- Que, A., Yasa, I. and Lestari, A. (2015) 'GAMBARAN HASIL PEMERIKSAAN KADAR HBA1C PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS DI LABORATORIUM RUMAH SAKIT UMUM SURYA HUSADHA TAHUN 2013', *E-Jurnal Medika Udayana*.
- Roncon, L. *et al.* (2020) 'Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome', *Journal of Clinical Virology*, 127. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104354.
- Satria, R. M. A., Tutupoho, R. V. and Chalidyanto, D. (2020) 'Analisis Faktor Risiko Kematian dengan Penyakit Komorbid Covid-19', *Jurnal Keperawatan Silampari*, 4(1), pp. 48–55. doi: 10.31539/jks.v4i1.1587.
- Satuan Tugas Penanganan COVID-19 (2020) *Peta Sebaran Covid 19 di Indonesia*. Available at: covid19.go.id/peta-sebaran.
- Shang, L. *et al.* (2020) 'Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis', *Archives of Medical Research*, 51(7), pp. 700–709. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.07.005.
- Shereen, M. A. *et al.* (2020) 'COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses', *Journal of Advanced Research*, 24, pp. 91–98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
- Sherwood, L. (2014) 'Fisiologi Manusia : Dari Sel ke Sistem (Introduction to Human Physiology)', *Penerbit Buku Kedokteran EGC*.
- Singh, A. K. *et al.* (2020) 'Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations', *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), pp. 303–310. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
- Sopiyudin Dahlan, M. (2013) 'Besarnya Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan', *Salemba Medika*.
- 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.

- Terpos, E. *et al.* (2020) 'Hematological findings and complications of COVID-19', *American Journal of Hematology*, 95(7), pp. 834–847. doi: 10.1002/ajh.25829.
- Wang, D. *et al.* (2020) 'Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(11), pp. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- 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*. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108214.
- Wasityastuti, W., Dhamarjati, A. and Siswanto (2019) 'Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)', *Respirologi Indonesia*.
- WHO (2020a) *Data WHO 3:32 pm CET, 14 November 2020*.
- WHO (2020b) "'Paspor imunitas" dalam konteks COVID-19', *Clinical Infectious Diseases*.
- WHO (2020c) 'Tes Diagnostik untuk SARS-CoV-2', *World Health Organization*, (September), pp. 1–19.
- Willim, H. A., Hardigaloeh, A. T. and Supit, A. I. (2020) 'Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka', *Intisari Sains Medis*.
- World Health Organization (2020) 'Transmisi SARS-CoV-2 : implikasi terhadap kewaspadaan pencegahan infeksi', *Pernyataan keilmuan*, pp. 1–10. Available at: who.int.
- Zhang, Y. *et al.* (2020) 'Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study', *Diabetes Research and Clinical Practice*. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108227.
- Zhao, Y. *et al.* (2011) 'Diabetes mellitus is associated with shortened activated partial thromboplastin time and increased fibrinogen values', *PLoS ONE*, 6(1), pp. 4–7. doi: 10.1371/journal.pone.0016470.