

**HUBUNGAN KADAR HbA1c TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN  
COVID-19**

**Studi Observasional Analitik Pada Pasien COVID-19 dengan Diabetes  
Melitus di RSI Sultan Agung Semarang**

**Skripsi**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



**Oleh :**

**Sabrina Tasya Wardani**

**30101800159**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2022**

SKRIPSI

HUBUNGAN KADAR HbA1c TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN COVID-19

Studi Observasional Analitik Pada Pasien COVID-19 dengan Diabetes Melitus di RSI  
Sultan Agung Semarang

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Sabrina Tasya Wardani

30101800159

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 22 Januari 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



dr. Mohamad Arif, Sp.PD

Anggota Tim Penguji I



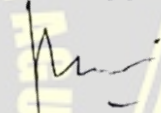
dr. Tri Ferry Rachmatullah, Sp.PD

Pembimbing II



dr. Arini Dewi Antari, M.Biomed

Anggota Tim Penguji II



Dr. dr. Susilorini, Msi.Med, Sp.PA

Semarang, 29 Januari 2022

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Sabrina Tasya Wardani

NIM : 30101800159

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul :

**“HUBUNGAN KADAR HbA1c TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN  
COVID-19 (Studi Observasional Analitik Pada Pasien COVID-19 dengan  
Diabetes Melitus di RSI 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 terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 22 Januari 2022  
Yang menyatakan,



**Sabrina Tasya Wardani**  
30101800159

## PRAKATA

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

*Alhamdulillah* rabbi'l'alamin, puji dan syukur penulis ucapkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat-Nya penulis telah diberi kesempatan, kesehatan, kesabaran, serta kekuatan sehingga skripsi yang berjudul, " **HUBUNGAN KADAR HbA1c TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN COVID-19** " yang merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang telah diselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan Skripsi ini, penulis mendapatkan bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SH, Sp.KF. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Mohamad Arif, Sp.PD dan dr. Arini Dewi Antari, M.Biomed selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis sehingga terselesaikannya skripsi ini.
3. dr Tri Ferry Rachmatullah Sp.PD dan Dr. dr. Susilorini, Sp.PA. M.Si.Med selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.

4. Keluarga tercinta Bapak Hanif Setiadi, S.E dan Ibuk Dewi Kartika, S,H serta mba Hasna Dhea Syafiera, S.Ked dan adik tersayang Permanadika Azmi Al-Qodri yang telah memberikan kasih sayang, cinta, kehangatan, doa, perhatian, fasilitas yang tak terhingga sehingga skripsi ini terselesaikan.
5. Anisa, Hannie, Michele, Romiza, sahabat penulis yang telah banyak mendukung dan mendoakan selama ini.
6. Meutia Kunprajati dan Zahra yang telah banyak membantu dan mendukung selama ini.
7. Keluarga Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Unissula, keluarga MSC (Medical Science Club), dan keluarga besar Avenzoar 2018 yang selalu berbagi kesedihan maupun kebahagiaan selama kuliah di UNISSULA.
8. Seluruh pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa, berkenan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

Akhir kata penulis berharap semoga penelitian ini dapat menjadi bahan informasi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran.

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb.*

Semarang, 22 Januari 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
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.....	6
2.1 COVID-19 .....	6
2.1.1 Definisi .....	6
2.1.2 Epidemiologi .....	6
2.1.3 Faktor Risiko .....	7
2.1.3.1 Jenis Kelamin.....	7
2.1.3.2 Ras dan Etnis .....	8
2.1.3.3 Penyakit Komorbid.....	9
2.1.3.4 Ekosistem Usus dan Paru.....	11
2.1.3.4.1 Usia .....	12
2.1.3.4.2 Obesitas .....	13



2.1.3.4.3 Penggunaan Antibiotik yang Tidak Rasional.....	14
2.1.3.5 Gaya Hidup.....	14
2.1.3.5.1 Pola Tidur.....	15
2.1.3.5.2 Nutrisi.....	15
2.1.3.5.3 Aktivitas Fisik.....	16
2.1.3.5.4 Merokok.....	16
2.1.3.5.5 Konsumsi Alkohol.....	17
2.1.4 Patofisiologi COVID-19.....	17
2.1.5 Manifestasi Klinis.....	21
2.1.6 Derajat COVID-19.....	21
2.3 HbA1c.....	22
2.3.1 Definisi.....	22
2.3.2 Hubungan HbA1c terhadap Sistem Imun.....	22
2.3.2.1 Sistem Komplemen.....	22
2.3.2.2 Sel Dendritik.....	23
2.3.2.3 Makrofag.....	23
2.3.2.4 Neutrofil.....	23
2.3.2.5 Sel NK.....	24
2.3.2.6 Sel B.....	24
2.3.2.7 Sel T.....	25
2.3.3 Faktor Yang Mempengaruhi Hasil Pengukuran HbA1c.....	25
2.4 Hubungan Kadar HbA1c Terhadap Derajat Keparahan COVID-19.....	27
2.4 Kerangka Teori.....	29
2.5 Kerangka Konsep.....	30
2.6 Hipotesis.....	30
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
3.1 Rancangan Penelitian.....	31
3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	31
3.2.1 Variabel Penelitian.....	31
3.2.1.1 Variabel Bebas.....	31
3.2.1.2 Variabel Terikat.....	31

3.2.2	Definisi Operasional.....	31
3.2.2.1	Kadar HbA1c .....	31
3.2.2.2	Derajat Keparahan COVID-19 .....	32
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	32
3.3.1	Populasi .....	32
3.3.1.1	Populasi Target .....	32
3.3.1.2	Populasi Terjangkau .....	33
3.3.2	Sampel .....	33
3.3.2.1	Besar Sampel .....	33
3.3.2.2	Kriteria Inklusi.....	34
3.3.2.3	Kriteria Eksklusi .....	34
3.4	Instrumen Penelitian .....	35
3.5	Cara Penelitian.....	35
3.5.1	Perencanaan Penelitian.....	35
3.5.2	Pelaksanaan Penelitian .....	35
3.6	Alur Penelitian.....	36
3.7	Tempat dan Waktu Penelitian.....	36
3.7.1	Tempat Penelitian.....	36
3.7.2	Waktu Penelitian .....	36
3.8	Analisa Data.....	36
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>38</b>
4.1	Hasil Penelitian .....	38
4.1.1	Analisis Univariat.....	38
4.1.2	Distribusi Kadar HbA1c Berdasarkan Usia .....	41
4.1.3	Distribusi Derajat Keparahan COVID-19 Berdasarkan Usia.....	41
4.1.4	Analisis Bivariat.....	42
4.2	Pembahasan .....	43
<b>BAB V</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>51</b>
5.1.	Kesimpulan .....	51
5.2.	Saran .....	51
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>53</b>





## DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ACE-I	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AMPK	: <i>Adenosin Monophosphate Protein Kinase</i>
ANXA1	: <i>Annexin A1</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
ARBs	: <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Diseases 2019</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DAMP	: <i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
FOS	: <i>Frukto-Oligo-Sakarida</i>
GLP-1	: <i>Glukagon Like Peptide 1</i>
GOS	: <i>Galakto-Oligo-Sakarida</i>
GPCRs	: <i>G-protein-coupled receptor</i>
HbA	: <i>Hemoglobin A</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
HbF	: <i>Hemoglobin Fetus</i>
IDDC	: <i>Immunity Dysregulation Dysbiosis Cycle</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IGD	: <i>Instalasi Gawat Darurat</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
MasR	: <i>Mitochondrial Assembly Receptor</i>
MBL	: <i>Mannose Binding Lectin</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
miRNA	: <i>micro Ribonucleic Acid</i>

MPO	: <i>Myeloperoxidase</i>
mTOR	: <i>mammalian Target Of Rapamycin</i>
NET	: <i>Neutrophil Extracellular Trap</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NKG2D	: <i>Natural Killer Group 2 D</i>
NLR	: <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i>
NLRP3	: <i>NLR Domain-Containing Protein 3</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
pDCs	: <i>Plasmacytoid Dendritic Cells</i>
PDX-1	: <i>Pancreatic Duodenal Homeobox-1</i>
PERKENI	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide-3-Kinase</i>
PPOK	: <i>Penyakit Paru Obstruksi Kronik</i>
PRRs	: <i>Pattern-Recognition Receptors</i>
PYY	: <i>Peptide YY</i>
RISKESDAS	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
SCFAs	: <i>Short Chain Fatty Acids</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
Th	: <i>T helper</i>
TNF	: <i>Tumour Necrosis Factor</i>
Treg	: <i>T regulator</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
$\alpha$ 7-nAChR	: <i>Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor</i>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Patofisiologi COVID-19 .....	18
Gambar 2.2. Axis Usus-Paru .....	20
Gambar 2.3. Skema Kerangka Teori.....	29
Gambar 2.4. Skema Kerangka Konsep .....	30
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	36
Gambar 4.1. Profil Kadar HbA1c .....	40
Gambar 4.2. Derajat Keparahan COVID-19.....	40
Gambar 4.3. Distribusi Kadar HbA1c Berdasarkan Usia .....	41
Gambar 4.4. Distribusi Derajat Keparahan COVID-19 Berdasarkan Usia.....	42



## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Derajat COVID-19 .....	21
Tabel 2.2. Faktor yang Mempengaruhi Pemeriksaan HbA1c .....	26
Tabel 3.1. Tingkat Keeratan Hubungan .....	37
Tabel 4.1. Karakteristik pasien COVID-19 dengan DM.....	39
Tabel 4.2 Distribusi Kadar HbA1c Berdasarkan Usia .....	41
Tabel 4.3. Distribusi Derajat Keparahan COVID-19 Berdasarkan Usia .....	42
Tabel 4.4. Korelasi Kadar HbA1c dengan Derajat Keparahan COVID-19 .....	43



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Penelitian.....	64
Lampiran 2. Hasil Pengolahan Data Menggunakan SPSS.....	66
Lampiran 3. Ethical Clearance.....	72
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian.....	73
Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	74
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian.....	75
Lampiran 7. Surat Undangan Seminar Hasil.....	76





## INTISARI

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Virus 2* (SARS-CoV-2) memicu terjadinya hiperinflamasi dan hipersitokinemia. Kondisi ini diperparah dengan komorbid seperti Diabetes Melitus (DM) yang ditandai dengan peningkatan kadar HbA1c. HbA1c merupakan penanda dari hiperglikemia kronis yang dapat memicu reaksi inflamasi sehingga meningkatkan derajat keparahan COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 dengan DM.

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional*. Sampel penelitian sebanyak 50 pasien COVID-19 dengan DM, diambil dari data rekam medik pasien yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang periode Maret 2020-Maret 2021. Data diolah dengan aplikasi SPSS versi 25 dan diuji dengan uji korelasi spearman.

Dari 50 pasien COVID-19 dengan DM, pria kelompok usia 40-59 tahun dengan kadar HbA1c berat, dan COVID-19 derajat sedang merupakan subjek terbanyak. Uji Korelasi *Spearman* menunjukkan nilai signifikansi  $p$  0,152 lebih besar dari  $p < 0,05$  sehingga kadar HbA1c tidak berhubungan terhadap derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 dengan DM.

Tidak terdapat hubungan antara kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 dengan DM. Akan tetapi, dari hasil penelitian didapatkan bahwa pasien COVID-19 dengan DM cenderung berada pada derajat keparahan COVID-19 sedang serta berat-kritis.

**Kata Kunci** : HbA1c, Derajat Keparahan COVID-19, COVID-19, Diabetes Melitus

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* dapat memicu terjadinya hiperinflamasi dan hipersitokemia sehingga menimbulkan beragam gejala, tergantung kondisi dan respon imun seseorang (Yuki *et al.*, 2020). Kondisi ini dapat diperparah dengan komorbid seperti diabetes melitus (DM) (Paudel, 2020). DM berkaitan dengan kadar glukosa darah, penambahan glukosa pada rantai  $\beta$  hemoglobin menyebabkan terbentuknya *Hemoglobin A1c (HbA1c)* (Setiawan, 2012). HbA1c merupakan penanda dari hiperglikemia kronis yang menggambarkan tingginya kadar glukosa dalam darah selama 2 – 3 bulan. Hiperglikemia dapat memicu reaksi inflamasi dengan dihasilkannya *Reactive Oxygen Species (ROS)*, protein inflamasi, dan disfungsi sistem imun. Dengan demikian, tingginya kadar HbA1c mengindikasikan adanya suatu reaksi inflamasi kronis yang dapat memperparah infeksi COVID-19 (Indranila, 2017; Mirzaei *et al.*, 2021). Hubungan kadar HbA1c terhadap keparahan COVID-19 belum banyak diteliti dan masih terbatas pada kebutuhan rawat inap di rumah sakit. Penelitian tersebut juga belum pernah dilakukan di Indonesia sehingga belum jelas apakah dapat di generalisasikan di Indonesia yang mempunyai karakteristik individu berbeda (Merzon *et al.*, 2020; Vijayam *et al.*, 2021).

COVID-19 telah dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organization (WHO)* (WHO, 2020b). Kasus COVID-19 yang selalu

meningkat, disertai banyaknya pasien DM di Indonesia menjadi salah satu penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas COVID-19 di Indonesia (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, 2020). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi DM di Indonesia meningkat menjadi 10,9% (RISKESDAS, 2018). Menurut laporan dari *International Diabetes Federation* (IDF), Indonesia menempati urutan ke – 7 kasus DM di dunia, yaitu sebesar 10,7 juta pada tahun 2019 (IDF, 2019). DM salah satu komorbid yang banyak dijumpai pada pasien COVID-19. Pasien COVID-19 yang menyandang DM di Indonesia sebanyak 36,6% (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, 2020). Pasien COVID-19 dengan komorbid DM yang mempunyai kadar HbA1c tinggi, akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas akibat adanya disfungsi sistem imun dan peningkatan kadar sitokin inflamasi sehingga meningkatkan risiko penggunaan ventilator dan ICU (Yan *et al.*, 2020). Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu, bahwa kadar HbA1c berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19. Pasien yang didiagnosis COVID-19 dengan DM yang memiliki kadar  $\geq 9\%$  membutuhkan fasilitas rawat inap di rumah sakit (Merzon *et al.*, 2020).

*Outcome* yang buruk pada pasien COVID-19 dengan DM diakibatkan oleh disfungsi sistem imun dan tingginya kadar sitokin inflamasi (Wang and Meng, 2020). Pada penelitian sebelumnya, didapatkan bahwa pada kadar HbA1c  $\geq 7\%$  memiliki *plasmacytoid Dendritic Cells* (pDCs) yang lebih sedikit dibandingkan kadar HbA1c  $< 7\%$  sehingga menurunkan aktivasi sel

imun adaptif (Blank *et al.*, 2012). Disisi lain, adanya glikasi imunoglobulin pada DM dapat merusak fungsi biologis dari antibodi sehingga imunitas akan menurun (Zhou *et al.*, 2020). Respon imun yang tidak adekuat menyebabkan kerusakan jaringan dan replikasi virus (Susilo *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 yang bereplikasi menyebabkan terjadinya hiperinflamasi dan peningkatan produksi ROS akibat kerusakan jaringan. Adanya hiperinflamasi dan tingginya ROS dalam tubuh menyebabkan peningkatan kadar sitokin inflamasi atau badai sitokin. Respon inflamasi yang berlebihan menyebabkan edema dan konsolidasi paru, perdarahan sistemik, syok hipotensi, dan kegagalan multi organ (Zhou *et al.*, 2020).

Pemeriksaan HbA1c diduga dapat digunakan sebagai faktor prediktor keparahan COVID-19, sehingga pasien dapat ditangani lebih awal. Pada penelitian sebelumnya, sudah banyak penelitian yang dilakukan terkait hubungan DM terhadap derajat keparahan COVID-19. Akan tetapi masih sangat jarang penelitian yang mengaitkannya dengan tingkat kendali glikemik pasien (Kumar *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020a; Yan *et al.*, 2020). Untuk itu, peneliti melakukan penelitian mengenai “Hubungan Kadar HbA1c Terhadap Derajat Keparahan COVID-19”. Studi ini dilakukan pada pasien COVID-19 dengan DM di RSI Sultan Agung Semarang dikarenakan karakteristik dan keluaran pasien COVID-19 dengan DM di RSI Sultan Agung Semarang belum pernah dilaporkan sebelumnya.

## **1.2 Rumusan masalah**

Apakah terdapat hubungan antara kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 dengan DM?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 dengan DM.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1.3.2.1 Mengetahui karakteristik pasien COVID-19 dengan DM di RSI

Sultan Agung Semarang berdasarkan jenis kelamin, usia, kadar HbA1c, dan derajat keparahan COVID-19.

1.3.2.2 Menganalisis hubungan kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 dengan DM.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

1.4.1.1 Sebagai sumber informasi dan bahan perkembangan penelitian bagi penelitian selanjutnya.

1.4.1.2 Hasil penelitian ini dapat memberikan sumbangan pemikiran data dalam bidang ilmu kedokteran.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

1.4.2.1 Sebagai sumber informasi untuk memperkirakan derajat keparahan COVID-19 pada COVID-19 dengan DM berdasarkan kadar HbA1c.

1.4.2.2 Sebagai sumber informasi bagi masyarakat supaya lebih waspada terhadap COVID-19 dan sebagai sumber informasi bagi pemerintah dalam membuat kebijakan-kebijakan terkait upaya pencegahan COVID-19.





## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 COVID-19**

##### **2.1.1 Definisi**

COVID-19 adalah penyakit menular yang terjadi karena infeksi SARS-CoV-2 yang menyerang berbagai organ terutama sistem pernafasan dan menyebabkan beragam gejala seperti demam, batuk, sesak nafas, fatigue, anoreksia, mialgia, dan beberapa gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit kepala, diare, hilang penciuman (anosmia), dan hilang perasa (ageusia). SARS-CoV-2 berasal dari genus betacoronavirus dan memiliki RNA untai tunggal. Virus ini dapat menimbulkan berbagai kondisi mulai dari tanpa gejala, ringan, sedang, berat, hingga kritis. Tingkat kecepatan transmisi yang tinggi menyebabkan virus ini sudah menyebar hampir di seluruh dunia (Shereen *et al.*, 2020; WHO, 2020a).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

SARS-CoV-2 pertama kali ditemukan di Wuhan, Provinsi Hubei, China pada akhir Desember 2019 dan sudah menyebar ke 223 negara di dunia termasuk Indonesia (WHO, 2020b). Di Indonesia sebanyak 2 kasus COVID-19 pertama kali dilaporkan pada tanggal 2 Maret 2020 (WHO, 2020c). 12 Maret 2020, WHO mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi (WHO, 2020d). Saat ini berdasarkan data 14 Februari 2021 menunjukkan Indonesia menempati urutan ke-19 dunia mengenai banyaknya kasus COVID-19 dengan total kasus konfirmasi positif

COVID-19 sebanyak 1.210.703 jiwa dan total kematian 32.936 (WHO, 2020c).

Angka morbiditas dan mortalitas akan semakin tinggi pada pasien dengan penyakit penyerta. Penyakit penyerta tertinggi pada pasien COVID-19 di Indonesia yaitu hipertensi (50,1%), DM (36,6%), dan penyakit jantung (17,3%). Diikuti dengan kondisi penyerta lain seperti, hamil (9,9%), Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) (5,8%), penyakit ginjal (5,2%), gangguan nafas lain (2,3%), kanker (1,5%), gangguan imun (1,5%), asma (0,9%), penyakit hati (0,7%), dan TBC (0,7%) (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, 2020).

### **2.1.3 Faktor Risiko**

#### **2.1.3.1 Jenis Kelamin**

Jenis kelamin berpengaruh terhadap risiko COVID-19, dimana pria lebih berisiko terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas COVID-19 yang dihubungkan dengan gaya hidup pria, seperti merokok. Selain itu, respon imun bawaan dan imun adaptif lebih baik dan lebih kuat pada wanita daripada pria sehingga wanita akan lebih efektif dan lebih cepat membersihkan agen penyebab infeksi (Mi *et al.*, 2020).

Imunitas yang lebih baik pada wanita dikaitkan dengan kromosom X dan hormon seks. Kromosom X memiliki 10% *micro Ribonucleic Acid* (miRNA) yang berperan dalam ekspresi gen dengan cara mencetuskan degradasi dan menghambat translasi miRNA.

Hormon seks yang berperan yaitu estrogen dan testosteron. Estrogen berperan sebagai aktivator imunitas dengan berikatan pada reseptor estrogen-alpha dan reseptor estrogen-beta yang diekspresikan oleh Sel B, sel T, sel *natural killer* (NK), sel dendritik, dan makrofag. Testosteron berperan sebagai supresor imunitas dengan menghambat sistem imun melalui peningkatan produksi sitokin anti-inflamasi *interleukin* (IL)-10 sehingga mengurangi kemampuan dalam mengeliminasi patogen (Sarvasti, 2020).

Kondisi ini menyebabkan wanita memiliki respon adaptasi yang lebih baik terhadap infeksi. Produksi IL-6 yang merupakan protein pro inflamasi lebih banyak pada pria dibanding wanita setelah adanya infeksi virus. Reseptor IL-6 yang banyak diekspresikan oleh sel epitel paru pada pria menyebabkan terjadinya badai sitokin serta menunjukkan bahwa pria lebih rentan terhadap badai sitokin yang dapat memicu perburukan dari COVID-19 (Sarvasti, 2020).

#### **2.1.3.2 Ras dan Etnis**

Ras dan etnis minoritas memiliki tingkat positif COVID-19 yang lebih tinggi, seperti orang kulit hitam dan hispanik di Amerika Serikat dan orang Asia dan Timur Tengah di Inggris memiliki tingkat positif COVID-19 yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang kulit putih non Hispanik. Tingginya infeksi COVID-19 pada ras dan etnis minoritas dikarenakan oleh sebagian besar mereka tinggal di rumah tangga multigenerasi, di daerah perkotaan yang padat penduduk dan di

lingkungan yang didominasi oleh etnis minoritas sehingga menyebabkan tingginya interaksi antar individu yang dapat meningkatkan infeksi COVID-19. Selain itu, adanya perbedaan budaya dan hambatan bahasa, informasi yang salah, ketakutan terkait imigrasi, dan kecemasan dalam mengakses perawatan pada ras dan etnis minoritas mengakibatkan stres kronis sehingga mempercepat proses penuaan dan timbulnya penyakit kronis yang dapat berkontribusi pada infeksi COVID-19 (Lo *et al.*, 2020).

### **2.1.3.3 Penyakit Komorbid**

Infeksi SARS-CoV-2 dimediasi oleh ikatan antara protein spike (S) SARS-CoV-2 dengan sel targetnya melalui reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2), yang diekspresikan oleh sel epitelial paru, bronkus, gastrointestinal, pankreas, ginjal, testis, jantung dan pembuluh darah (Harmer *et al.*, 2002; Hamming *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2003). Selain menjadi pintu masuk dari infeksi SARS-Cov-2 kedalam sel, ACE2 juga berperan dalam mendegradasi angiotensin II, sebagai faktor proinflamasi di paru yang dapat menyebabkan inflamasi sistemik dengan melepas sitokin inflamasi yang akan berakibat pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan disfungsi multiorgan (Long *et al.*, 2020).

Adanya penyakit jantung dan serebrovaskular yang mendasari, dapat meningkatkan insiden dan tingkat keparahan dari COVID-19. ACE2 berperan penting dalam penyakit kardiovaskular dan COVID-19

(Pranata *et al.*, 2020). Pengikatan protein-S SARS-CoV-2 ke ACE2 akan menurunkan fungsi ACE2 untuk mendegradasi angiotensin II menjadi angiotensin (1-7) akibatnya akan menurunkan efek vasodilatasi dan antiproliferasi yang dimiliki oleh angiotensin (1-7). Angiotensin (1-7) juga berperan dalam efek penghambatan remodeling otot jantung guna mencegah progresifitas penyakit gagal jantung dan meningkatkan fungsi jantung pasca infark (Susanto, 2015; Pranata *et al.*, 2020).

Pada pasien DM, dan pasien hipertensi yang mendapat terapi *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I) dan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARBs) terjadi peningkatan ekspresi ACE2. Meningkatnya ekspresi ACE2 akan memfasilitasi infeksi COVID-19 dan meningkatkan risiko perkembangan derajat COVID-19. Maka dari itu, pasien tersebut lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dan menyebabkan risiko yang lebih tinggi terhadap efek samping lokal yaitu, ARDS atau *Systemic Inflammatory Respones Syndrome* (SIRS) (Lippi *et al.*, 2020).

Pada pasien DM, ekspresi reseptor ACE2 lebih banyak ditemukan pada kelenjar endokrin daripada kelenjar eksokrin pada pankreas. SARS-CoV-2 yang berikatan dengan reseptornya akan menyebabkan inflamasi berat serta mengakibatkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan abnormalitas metabolisme glukosa sehingga kadar glukosa darah semakin meningkat dan meningkatkan angka morbiditas (Yang *et al.*, 2010; Yan *et al.*, 2020).



Komorbid atau penyakit penyerta dapat mempengaruhi peningkatan ekspresi reseptor ACE2 pada sel target yang akan berikatan dengan protein-S SARS-CoV-2 dan akan menurunkan efek ACE2 sebagai faktor protektif yang berakibat pada tingkat keparahan COVID-19 (Pranata *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2010; Lippi *et al.*, 2020). Komorbid adalah penyakit yang sudah diderita pasien sebelumnya, penyakit komorbid yang paling banyak di derita oleh pasien COVID-19 adalah hipertensi, penyakit kardiovaskular, penyakit serebrovaskular dan diabetes, sedangkan komorbid lainnya yaitu HIV, hepatitis B, keganasan, penyakit paru, penyakit ginjal, dan imunodefisiensi (Paudel, 2020).

#### **2.1.3.4 Ekosistem Usus dan Paru**

Keseimbangan mikrobiota pada usus berperan penting dalam fungsi imun dan kesehatan. Perubahan komposisi mikrobiota pada usus akan mempengaruhi sistem imun pada paru melalui aksis usus dan paru. Flora normal pada usus didominasi oleh filum *Bacteroidetes* dan *Firmicutes*, sedangkan pada paru didominasi oleh *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, dan *Protobacteria* (Zhang *et al.*, 2020). *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium hathewayi*, *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, dan *Actinomyces* banyak ditemukan pada kasus COVID-19 derajat berat. Perubahan mikrobiota pada usus dapat menyebabkan penurunan produksi SCFA yang berdampak pada perubahan sekresi musin oleh sel goblet, peradangan usus, dan merusak barier epitel



sehingga mengubah permeabilitas usus yang menyebabkan kebocoran epitel. Kondisi ini akan meningkatkan translokasi bakteri dan memicu peradangan sistemik dan respons inflamasi ke organ lain (Battaglini *et al.*, 2021).

Adanya perubahan komposisi mikrobiota atau disbiosis disebabkan oleh multifaktorial diantaranya, usia, komorbiditas, dan penggunaan antibiotik.

#### **2.1.3.4.1 Usia**

Populasi mikrobiota usus berubah seiring dengan pertambahan usia. Jumlah *Bifidobacteria* ditemukan lebih sedikit pada usia tua, karena pada usia tersebut terjadi penurunan fungsi barrier epithelial usus, dan sistem imun, serta peningkatan inflamasi (Magalhães *et al.*, 2021). Usia juga berpengaruh terhadap mortalitas COVID-19 yang dikaitkan dengan proses penuaan sehingga individu lebih rentan terhadap infeksi. Hal ini ditandai dengan immunosenescens dan disregulasi sistem imun yang terjadi seiring dengan proses penuaan. Pada individu yang mengalami proses penuaan akan terjadi penurunan produksi sel B, sel T naif, dan gangguan fungsi imunitas bawaan yang tidak teraktivasi optimal selama adanya infeksi. Imunitas adaptif yang tidak terkoordinasi dengan baik akan menurunkan daya eliminasi terhadap kuman penyebab infeksi dan memicu badai sitokin akibat dari disregulasi sistem imun yang berlebihan dan peningkatan relatif terhadap sel NK (Setiati *et al.*, 2014).

Perubahan kondisi tersebut dikaitkan dengan peningkatan kadar sitokin inflamasi atau disebut dengan *inflammaging*, suatu peradangan kronik tingkat rendah. Inflamasi menjadi kunci mekanisme patogenesis dari COVID-19 dan *inflammaging* berkontribusi dalam keluaran yang buruk terhadap pasien COVID-19 usia tua (Kang and Jung, 2020; Setiati *et al.*, 2014).

#### 2.1.3.4.2 Obesitas

Obesitas merupakan salah satu akibat dari disbiosis dimana terjadi perubahan komposisi dan fungsi mikrobiota yang berdampak pada berbagai jaringan, seperti intestinal, otak, liver, dan jaringan adiposa. Di intestinal terjadi peningkatan permeabilitas epitel, terganggunya sekresi *peptide YY* (PYY), *Glukagon Like Peptide 1*-(GLP-1), dan neurotensin oleh sel enteroendokrin yang berdampak pada penurunan rasa kenyang di otak. Di hati, ambilan SCFA berupa propionat berfungsi sebagai substrat glukoneogenesis, sedangkan asetat dan butirrat sebagai substrat lipogenesis. Hal ini terkait dengan peningkatan produksi trigliserid oleh hati, disamping itu terjadi penurunan ekspresi *angiopoietin-like 4* (AngPTL4), suatu inhibitor lipoprotein lipase sehingga semakin meningkatkan penumpukan lipid dalam jaringan adiposa (Blottière, 2017). Obesitas mendukung lewatnya bakteri gram negative sehingga terjadi endotoxemia. Hal tersebut terjadi karena peningkatan kondisi proinflamasi dan pertahanan usus yang buruk pada obesitas (Battaglini *et al.*, 2021).

#### **2.1.3.4.3 Penggunaan Antibiotik yang Tidak Rasional**

Penggunaan antibiotik yang berlebih di masa pandemik COVID-19 juga meningkatkan risiko disbiosis pada individu selain menjadi ancaman global terhadap peningkatan resistensi antibiotik. WHO tidak menganjurkan pemberian antibiotik pada kasus COVID-19 ringan, pemberian antibiotik dilakukan pada COVID-19 derajat berat yang telah dilakukan pengambilan kultur sebelumnya (WHO, 2020a). Pada prakteknya penggunaan antibiotik yang tidak rasional masih ditemukan pada kasus COVID-19, salah satunya pada penelitian Parveen *et al* (2020) dimana sebanyak 96% subjek yang mengonsumsi antibiotik irasional memiliki derajat ringan (Parveen *et al.*, 2020). Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat mengurangi keberagaman microbial di usus, seperti menurunnya *Bifidobacterium spp*, dan meningkatkan kolonisasi patogen oportunistik yang akan memperparah infeksi COVID-19 (Llor *et al.*, 2021).

#### **2.1.3.5 Gaya Hidup**

Gaya hidup yang tidak baik seperti pola tidur yang buruk, pola makan yang tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik, merokok dan konsumsi alkohol berlebih membuat seseorang lebih rentan terkena infeksi COVID-19 dan meningkatkan risiko morbiditasnya (Lange and Nakamura, 2020).

#### 2.1.3.5.1 Pola Tidur

Tidur mempengaruhi kerja hormon, metabolisme, dan sistem imun, gangguan pola tidur berperan dalam perkembangan dan progresi penyakit (Garbarino *et al.*, 2021). Perubahan pola tidur disebabkan oleh banyak faktor diantaranya, pekerjaan, stress, kecemasan, serta adanya stimulasi berlebih dari media seperti TV, *gadget* dan laptop (Patel and Hu, 2008). Adanya paparan cahaya buatan berlebih pada malam hari menurunkan hormon melatonin yang berdampak terhadap pola tidur (Gooley *et al.*, 2011). Melatonin mempunyai efek sebagai anti inflamasi, regulator sistem imun, dan antioksidan selain dapat menurunkan sitokin proinflamasi seperti, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, dan IL-17. Melatonin juga menstimulasi proliferasi dan maturasi sel NK, sel T, sel B, granulosit, dan monosit sehingga meningkatkan imunitas tubuh. Menurunnya melatonin menyebabkan melemahnya sistem imun sehingga lebih rentan terhadap penyakit (Lee and Glickman, 2021).

#### 2.1.3.5.2 Nutrisi

Nutrisi yang adekuat sangat penting untuk mengoptimalkan fungsi sistem imun, adanya malnutrisi dapat menghambat kerja dari respon imun. Nutrisi mempengaruhi efek pada fungsi kekebalan melalui aktivasi sel dan modifikasi ekspresi gen, perubahan komposisi mikrobiota usus serta produksi molekul pensinyalan. Komponen bioaktif yang terdapat pada makanan seperti polifenol dan karetenoid

berfungsi sebagai antivirus (Lange and Nakamura, 2020). Serat pangan seperti inulin, Frukto-Oligo-Sakarida (FOS), dan Galakto-Oligo-Sakarida (GOS) yang dapat ditemukan pada bawang merah, bawang putih, pisang, kacang kedelai, asparagus, dan biji-bijian seperti gandum berperan sebagai prebiotik. Prebiotik berfungsi untuk merangsang pertumbuhan serta aktivitas mikroorganisme di kolon seperti, *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria*, sedangkan probiotik merupakan mikroorganisme non patogen yang bermanfaat bagi kesehatan saat dikonsumsi serta berperan dalam meningkatkan imunitas bawaan dan adaptif (Pandey *et al.*, 2015; Kusharto, 2006).

#### **2.1.3.5.3 Aktivitas Fisik**

Kurangnya aktivitas fisik dan tingginya asupan kalori dapat mengurangi pengeluaran energi serta meningkatkan risiko kegemukan yang dapat memperparah penyakit COVID-19. Olahraga berperan penting dalam pencegahan COVID-19 melalui peningkatan sistem imun. Sistem imun dapat ditingkatkan dengan berolahraga intensitas ringan sampai sedang selama 45 menit, sedangkan olahraga dengan intensitas berat selama 1,5 jam dapat menjadi immunosupresif (Lange and Nakamura, 2020).

#### **2.1.3.5.4 Merokok**

Perokok aktif mempunyai risiko yang lebih tinggi terhadap mortalitas dan komplikasi berat pada COVID-19 akibat lamanya terpajan dari kandungan rokok, dan adanya penyakit penyerta yang



timbul dari merokok seperti PPOK. Pada seorang perokok aktif dan penderita PPOK terjadi peningkatan ekspresi gen ACE2 oleh sel epitelial paru. Peningkatan regulasi dari ekspresi ACE2 dapat meningkatkan risiko terinfeksi COVID-19 dan meningkatkan derajat keparahan COVID-19. Peningkatan regulasi ACE2 terjadi melalui *Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor* ( $\alpha 7$ -nAChR) (Gülsen *et al.*, 2020).

#### 2.1.3.5.5 Konsumsi Alkohol

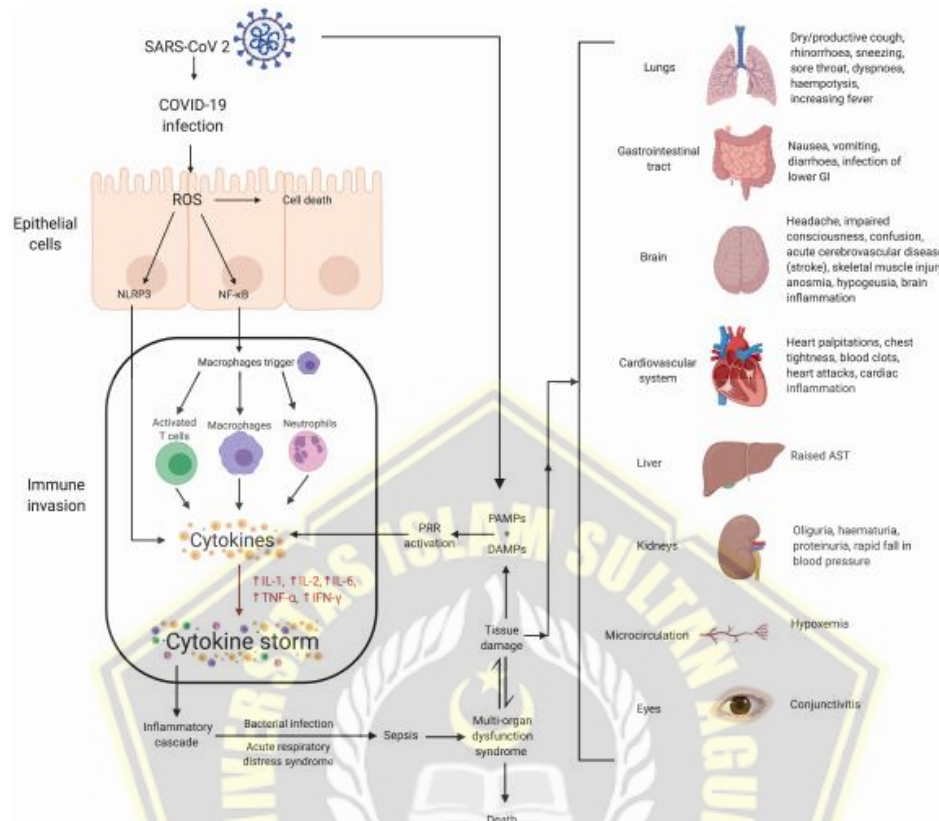
Konsumsi alkohol berlebih dapat mengurangi imunitas bawaan dan adaptif dengan berbagai mekanisme. Alkohol berlebih dapat mengganggu keseimbangan dan fungsi sitokin. Peningkatan konsentrasi *Tumour Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$  dan IL-6 bersama dengan penurunan IL-10, IL-2, dan interferon (IFN)- $\gamma$  sering ditemukan pada pasien alkoholik dengan sirosis hati. Peningkatan kadar sitokin inflamasi berperan dalam tingkat keparahan COVID-19 (Romeo *et al.*, 2007; Bhaskar *et al.*, 2020).

#### 2.1.4 Patofisiologi COVID-19

Ikatan antara glikoprotein envelope spike (S) pada SARS-CoV-2 dengan reseptor seluler, ACE2 menjadi pintu masuk virus ke dalam sel pejamu yang dimulai dengan fusi membran antara virus dan membran plasma dari sel. Protein S2' berperan penting dalam pembelahan proteolitik yang memediasi fusi membran dan infektivitas virus. Di dalam sel, genome RNA virus akan dilepaskan ke dalam sitoplasma dan



ditranslasikan menjadi 2 poliprotein dan protein struktural yang selanjutnya akan bereplikasi (Li *et al.*, 2020).

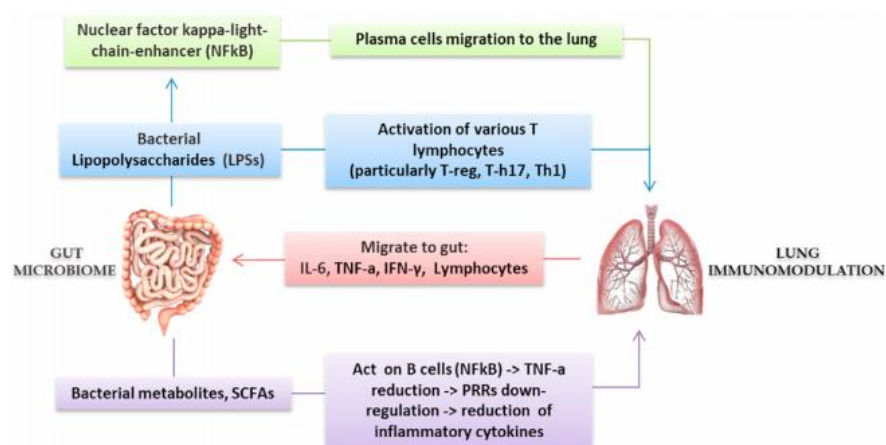


**Gambar 2.1.** Patofisiologi COVID-19 (Bhaskar *et al.*, 2020)

RNA virus yang masuk ke dalam sel merupakan *Pathogenic-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) yang mengaktivasi *Pattern-Recognition Receptors* (PRRs) dan IL-1 R sehingga menstimulasi sekresi sitokin pro inflamasi. Sitokin akan merekrut sel-sel imun ke tempat infeksi dan membantu proses peradangan. Makrofag, neutrophil, dan sel dendritik akan memfagositosis virus, sel NK mematikan sel yang terinfeksi dan protein komplemen bekerjasama dengan antibodi untuk menghancurkan virus (Gustine and Jones, 2021). Sel dendritik dan makrofag juga berperan

sebagai *Antigen Presenting Cells* (APC) yang akan mempresentasikan antigen ke sel T melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I (Li *et al.*, 2020). Antigen yang dipresentasikan akan menstimulasi respon imun, pelepasan sitokin serta aktivasi imunitas seluler dan humoral yang diperantarai sel T dan sel B, dimana Sel T CD4<sup>+</sup> akan mengaktifasi sel B untuk produksi antibodi spesifik terhadap virus, sedangkan sel T CD8<sup>+</sup> berperan dalam membunuh sel yang terinfeksi virus (Yuki *et al.*, 2020).

Pada pasien COVID-19 dengan klinis yang berat menunjukkan adanya limfopenia yang diakibatkan karena destruksi limfosit dalam usaha melawan infeksi dan hipersitokinemia yang terjadi akibat respon dari hiperinflamasi terhadap infeksi virus (Bhaskar *et al.*, 2020). Infeksi COVID-19 yang menstimulasi hiperinflamasi respon imun menghasilkan ROS dan menyebabkan kematian sel. ROS juga dapat menstimulasi sintesis *pyrin domain-containing protein 3* (NLRP3) dan *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- $\kappa$ B). Aktivasi NF- $\kappa$ B berperan dalam sintesis protein inflamasi dan sel radang terutama mendorong makrofag untuk aktif mengekspresikan sitokin pro inflamasi sehingga terjadi badai sitokin. Kondisi ini diperparah dengan sekresi sitokin yang dihasilkan melalui aktivasi PRRs oleh *Damage-Associated Molecular Pattern* (DAMP) akibat kerusakan jaringan. Produksi sitokin yang berlebihan akan merusak sel normal di paru atau organ lainnya, seperti gastrointestinal, otak, jantung, pembuluh darah dan organ lain yang mengekspresikan ACE2 (Bhaskar *et al.*, 2020).



**Gambar 2.2.** Axis Usus-Paru (Santacroce *et al.*, 2020)

ACE2 di usus halus secara fisiologis berperan dalam regulasi transpor asam amino. Ketika aktivasinya terganggu oleh SARS-CoV-2, maka terjadi penurunan triptofan yang akan menurunkan aktivitas jalur *mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR) dan berakibat dalam ekspresi peptida antimikroba pada sel paneth usus. Hal ini menyebabkan perubahan komposisi mikrobiota di usus sehingga terjadi disbiosis dan *Immunity Dysregulation Dysbiosis Cycle* (IDDC). SARS-CoV-2 berinteraksi dengan mikrobiota usus melalui axis usus-paru, dapat mengganggu mikrobiota di usus dalam memodulasi sistem imun pada paru. Lipopolisakarida (LPS) bakteri menstimulasi aktivasi NF-kB dan sel plasma dengan berbagai sel T, khususnya sel *T regulator* (Treg), *T helper* (Th)-17, dan Th-1 kemudian bermigrasi ke paru-paru melalui aliran darah. Metabolit bakteri, khususnya *Short Chain Fatty Acids* (SCFAs) bekerja langsung pada aktivasi NF-kB, mengurangi produksi TNF- $\alpha$  dan downregulasi PRRs sehingga menurunkan sitokin inflamasi dan memodulasi sistem imun paru (Santacroce *et al.*, 2020). Dengan demikian, perubahan komposisi

mikrobiota pada usus dan virulensi SARS-CoV-2 berperan dalam peningkatan produksi sitokin inflamasi yang akan menyebabkan disfungsi endotel, kerusakan vaskular, disregulasi metabolik, dan merusak berbagai sistem organ (Bhaskar *et al.*, 2020; Santacroce *et al.*, 2020).

### 2.1.5 Manifestasi Klinis

Gejala yang khas seperti demam, batuk, fatigue, nafas pendek, mialgia, dan anoreksia. Gejala yang tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, sakit kepala, diare, kongesti hidung, mual dan muntah, hilang perasa (ageusia) atau hilang pembau (anosmia). Pada orang yang berusia lebih tua dan pasien immunosupresi muncul gejala atipikal seperti, fatigue, penurunan kesadaran, diare, penurunan mobilitas, hilangnya nafsu makan, delirium dan tanpa adanya demam (WHO, 2020a).

### 2.1.6 Derajat COVID-19

Derajat COVID-19 diklasifikasikan oleh WHO menjadi (WHO, 2020a):

**Tabel 2.1.** Derajat COVID-19 (WHO, 2020a)

Derajat Ringan	Terdapat gejala COVID-19 tanpa ada bukti pneumonia virus atau hipoksia
Derajat Sedang	Terdapat tanda klinis pneumonia, tidak ada tanda pneumonia berat, dan SpO <sub>2</sub> ≥ 93% dengan udara ruangan
Derajat Berat dan Kritis	Terdapat tanda klinis pneumonia ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distres pernapasan berat, atau SpO <sub>2</sub> < 93% pada udara ruangan. Pasien kritis adalah pasien dengan ARDS, sepsis dan syok sepsis

## 2.3 HbA1c

### 2.3.1 Definisi

Hemoglobin tersusun dari heme dan globin. Pada dewasa normal terdapat 3 jenis komponen hemoglobin, komponen terbesar terdiri dari 97% Hemoglobin A (HbA) dengan struktur molekuler  $\alpha_2\beta_2$ , 1,5% - 3,5% HbA<sub>2</sub> dengan struktur molekul  $\alpha_2\delta_2$  dan <2% Hemoglobin Fetus (HbF) dengan struktur molekul  $\alpha_2\gamma_2$ . HbA1c adalah HbA yang mengalami glikasi non enzymatic atau penambahan ikatan glukosa terhadap asam amino valin N-terminal pada rantai  $\beta$  (Hoffbrand and Moss, 2016).

*American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan pemeriksaan HbA1c sebagai monitoring pengendalian glukosa jangka panjang pada pasien DM. ADA juga sudah merekomendasikan HbA1c sebagai alat diagnosis pada seseorang yang berisiko tinggi terkena DM (Gallagher *et al.*, 2009; ADA, 2019).

### 2.3.2 Hubungan HbA1c terhadap Sistem Imun

#### 2.3.2.1 Sistem Komplemen

Sistem komplemen merupakan mekanisme lini pertama dalam melawan mikroorganisme untuk membantu sistem kekebalan seluler dan sistem kekebalan humoral. Sistem komplemen teraktivasi melalui jalur klasik, lektin, dan alternatif. Dalam kondisi hiperglikemia, perlekatan protein lektin tipe C ke *Mannose-Binding Lectin* (MBL) menurun sehingga terjadi penurunan aktivasi sistem komplemen melalui jalur lektin dan mengakibatkan penurunan kadar C4d dan



*soluble complement C5b-9 (sC5b-9)*. Penurunan kadar komplemen menyebabkan berkurangnya kemampuan dalam melawan agen penyebab infeksi (Daryabor *et al.*, 2020).

#### **2.3.2.2 Sel Dendritik**

Sel dendritik berperan sebagai APC yang menghubungkan antara imunitas bawaan dan imunitas adaptif. Pada kondisi kontrol glikemik yang buruk ( $HbA1c \geq 7\%$ ) kadar pDCs lebih sedikit dibandingkan dengan kontrol glikemik yang baik ( $HbA1c < 7\%$ ) atau pada kondisi sehat. Kadar sel dendritik yang menurun menyebabkan penurunan aktivasi sistem imun adaptif sehingga lebih rentan dalam melawan infeksi (Blank *et al.*, 2012).

#### **2.3.2.3 Makrofag**

Hiperglikemia dapat mengganggu kerja makrofag terkait dengan defek pada reseptor komplemen dan reseptor Fc $\gamma$  pada monosit yang terisolasi, mengakibatkan gangguan fagositosis. Selain itu, terjadi peningkatan polarisasi makrofag yang bergeser ke makrofag M2. Makrofag M2 memiliki kapasitas mikrobisidal yang buruk, pergeseran ini dapat melemahkan respons imun terhadap infeksi bakteri (Berbudi *et al.*, 2019).

#### **2.3.2.4 Neutrofil**

Hiperglikemia menyebabkan disfungsi neutrofil, termasuk produksi ROS berlebih, gangguan degranulasi neutrofil, penghambatan opsonisasi yang dimediasi immunoglobulin, menurunnya kemampuan



fagositosis, dan defek pembentukan *Neutrophil Extracellular Trap* (NET). Menurunnya degranulasi enzim elastase dan *myeloperoxidase* (MPO) oleh neutrofil menyebabkan aktivitas mikrobiosidal neutrofil menurun. Selain itu, hiperglikemia juga membatasi migrasi neutrofil ke tempat inflamasi karena meningkatnya perlekatan dengan pembuluh darah (Berbudi *et al.*, 2019).

#### 2.3.2.5 Sel NK

Pasien dengan diabetes tidak terkontrol atau kadar HbA1c yang tinggi mempunyai jumlah ekspresi reseptor sel NK, yaitu *Natural Killer Group 2 member D* (NKG2D) yang rendah. Penurunan kadar NKG2D berhubungan dengan defek fungsional pada sel NK seperti menurunnya kapasitas degranulasi dalam membunuh sel yang terinfeksi virus dan sel tumor (Berrou *et al.*, 2013).

#### 2.3.2.6 Sel B

Hiperglikemia dapat merusak imunitas humoral dengan memodifikasi struktur dan fungsi immunoglobulin, diantaranya : glikasi pada immunoglobulin menyebabkan terganggunya netralisasi virus, defek terhadap immunoglobulin *class switching*, penurunan produksi sel T dan sel B akibat berkurangnya *germinal center* dan menurunkan kemampuan antibodi dalam memicu aktivasi komplemen (Daryabor *et al.*, 2020)

### 2.3.2.7 Sel T

Hiperglikemia berhubungan dengan perubahan molekular dan fungsi sel T CD4<sup>+</sup> yang dipengaruhi oleh tingginya kadar Annexin-A1 (ANXA 1). Normalnya ANXA 1 di sintesis dalam jumlah tinggi di sitoplasma neutrophil, monosit, dan makrofag pada manusia dan tikus, sedangkan sel T mengekspresikan protein tersebut dalam jumlah yang kecil. Tingginya kadar ANXA 1 pada pasien diabetes berhubungan dengan meningkatnya pensinyalan pada reseptor sel T dan aktivasi sel T. Overekspresi ANXA 1 menginduksi diferensiasi dari sel T naif menjadi sel Th-1 dengan tingginya ekspresi IFN $\gamma$ , yang akan memicu reaksi inflamasi (Giese *et al.*, 2021).

### 2.3.3 Faktor Yang Mempengaruhi Hasil Pengukuran HbA1c

Konsentrasi HbA1c tergantung pada masa hidup eritrosit dan konsentrasi glukosa darah sehingga HbA1c dapat menggambarkan kadar glukosa darah 2-3 bulan terakhir sesuai dengan umur eritrosit dan tidak dipengaruhi oleh gaya hidup jangka pendek, stress, penyakit tertentu, serta dapat diperiksa kapan saja tanpa perlu puasa terlebih dahulu. Pemeriksaan HbA1c untuk diagnosis dan monitoring efek terapi tidak secara langsung mengukur rerata kadar glukosa darah dan dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu (ADA, 2019; Setiawan, 2012; Soelistijo *et al.*, 2019):

1. Proses destruksi eritrosit, penurunan destruksi eritrosit menyebabkan peningkatan masa hidup eritrosit sehingga eritrosit berada lebih lama

dalam sirkulasi dan mengakibatkan peningkatan palsu kadar HbA1c, begitu pun sebaliknya (Gallagher *et al.*, 2009).

2. Perdarahan aktif mengakibatkan peningkatan produksi retikulosit dan penurunan umur rata-rata eritrosit sehingga menyebabkan hasil HbA1c rendah palsu (Setiawan, 2012).
3. Splenektomi akan memperlambat klirens sel darah merah sehingga meningkatkan umur eritrosit dan menyebabkan peningkatan palsu kadar HbA1c (Setiawan, 2012)

**Tabel 2.2.** Faktor yang Mempengaruhi Pemeriksaan HbA1c (Gallagher *et al.*, 2009; ADA, 2019)

Proses	Faktor yang mempengaruhi HbA1c	Efek terhadap kadar HbA1c
Eritropoiesis	Anemia defisiensi besi, defisiensi vitamin B12, penurunan eritropoiesis, Anemia bulan sabit	Meningkat
	Retikulositosis, penyakit hati kronik, peningkatan eritropoietin, zat besi, dan vitamin B12, anemia karena perdarahan aktif, kehamilan	menurun
Glikasi	Alkoholisme, penurunan ph eritrosit, gagal ginjal kronik	Meningkat
	Peningkatan ph eritrosit, hemoglobinopati tertentu	Menurun
Destruksi eritrosit	Peningkatan umur eritrosit, splenektomi	Meningkat
	Penurunan umur eritrosit, anemia hemolitik, splenomegali, hemoglobinopati, arthritis rheumatoid, HIV, obat antiretrovirus, ribavirin, dan dapson, hemodialysis, post transfusi darah	Menurun

#### 2.4 Hubungan Kadar HbA1c Terhadap Derajat Keparahan COVID-19

COVID-19 adalah penyakit menular dengan infektivitas dan kematian yang tinggi, terutama pada pasien dengan penyakit yang mendasari seperti DM. Sistem kekebalan yang terganggu pada COVID-19 disertai dengan gangguan metabolisme pada DM meningkatkan kerentanan pasien terhadap infeksi serius dan berkepanjangan (Daryabor *et al.*, 2020). Gangguan metabolisme pada DM terjadi akibat kegagalan pankreas dalam memproduksi insulin, terganggunya kerja insulin ataupun keduanya sehingga menyebabkan hiperglikemia. Ketika kadar glukosa dalam darah tinggi atau hiperglikemia, menyebabkan semakin banyaknya molekul glukosa yang berikatan dengan hemoglobin sehingga meningkatkan kadar HbA1c (Soelistijo *et al.*, 2019).

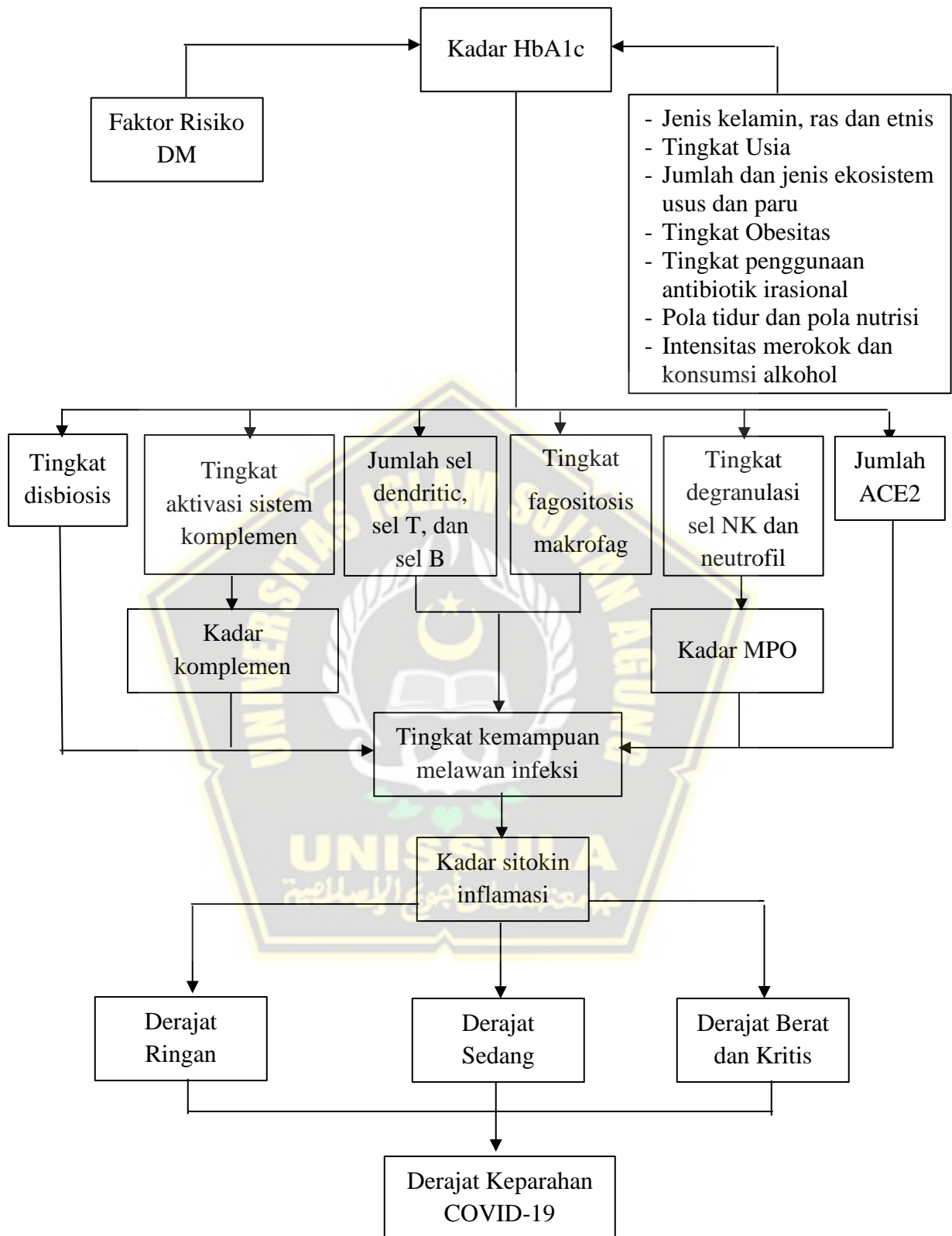
Tingginya kadar HbA1c merupakan indikator dari hiperglikemia kronis yang dapat mempengaruhi sistem imun akibat kurangnya sumber energi dan glikosilasi pada sel imun sehingga sel imun tidak dapat berfungsi secara optimal (Piątkiewicz *et al.*, 2007; Price *et al.*, 2010). Kadar HbA1c yang tinggi menurunkan aktivasi sistem komplemen, jumlah sel dendritik dan aktivitas sel NK. Dengan demikian, tingginya kadar HbA1c dapat menurunkan kemampuan sel imun dalam melawan infeksi (Daryabor *et al.*, 2020). Melemahnya sel imun akan menyebabkan replikasi SARS-CoV-2 dan kerusakan jaringan sehingga terjadi hiperinflamasi (Wang and Meng, 2020). Tingginya kadar HbA1c pada pasien DM mengindikasikan suatu inflamasi kronis dan berhubungan dengan perekrutan dari sel NKT yang akan menghasilkan IL-17, suatu sitokin pro inflamasi (Daryabor *et al.*, 2020).

Hal ini diperparah dengan banyaknya ekspresi ACE2 pada seseorang dengan kadar HbA1c tinggi sehingga akan lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 (Liang *et al.*, 2015). Glikosilasi pada ACE2 juga akan meningkatkan ikatan antara SARS-CoV-2 dengan ACE2 (Wang and Meng, 2020). Berdasarkan penelitian sebelumnya, ekspresi ACE2 lebih banyak ditemukan pada kelenjar endokrin daripada kelenjar eksokrin pankreas. SARS-CoV-2 yang berikatan dengan reseptornya mengakibatkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan abnormalitas metabolisme glukosa sehingga meningkatkan kadar HbA1c (Yang *et al.*, 2010). Kadar HbA1c yang semakin meningkat akan semakin memperparah mekanisme inflamasi, penelitian sebelumnya menjelaskan terdapat hubungan berupa peningkatan antara kadar HbA1c dengan *C-Reactive Protein* (CRP) dan IL-6 (Wang *et al.*, 2020). Pada pasien COVID-19 juga terjadi hiperinflamasi sehingga semakin meningkatkan sitokin inflamasi (Yuki *et al.*, 2020).

Inflamasi kronis pada COVID-19 dengan DM yang kadar HbA1c-nya tinggi menyebabkan terganggunya sistem imun, tingginya kadar radikal bebas dan sitokin inflamasi seperti IL-1 dan TNF- $\alpha$  disertai dengan hiperinflamasi dan LPS yang dihasilkan dari infeksi virus pada pasien COVID-19 memicu terjadinya badai sitokin melalui aktivasi NF-kB (King, 2008). Badai sitokin menyebabkan ARDS, sepsis, dan disfungsi multi organ (Bhaskar *et al.*, 2020). Dengan demikian, pasien COVID-19 dengan DM yang mempunyai kadar HbA1c tinggi dapat memperparah derajat COVID-19 (Liu *et al.*, 2020a).



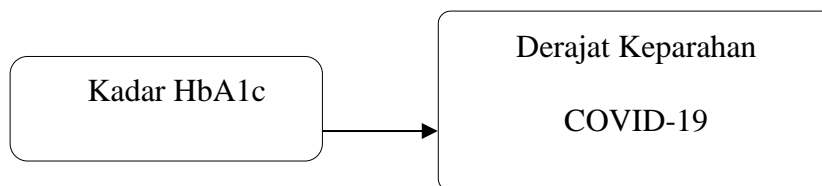
## 2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.3. Skema Kerangka Teori



## 2.5 Kerangka Konsep



**Gambar 2.4.** Skema Kerangka Konsep

## 2.6 Hipotesis

Kadar HbA1c yang tinggi meningkatkan derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 dengan DM.



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian menggunakan studi *Cross Sectional*.

#### **3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1 Variabel Penelitian**

###### **3.2.1.1 Variabel Bebas**

Kadar HbA1c

###### **3.2.1.2 Variabel Terikat**

Derajat Keparahan COVID-19

##### **3.2.2 Definisi Operasional**

###### **3.2.2.1 Kadar HbA1c**

Kadar HbA1c adalah kadar yang diperoleh dari data rekam medis pemeriksaan laboratorium darah. Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder. Pada penelitian ini, peneliti membagi kadar HbA1c menjadi 3 kelompok :

- Ringan : 6,5 - < 7,5 %
- Sedang : 7,5 - 9 %
- Berat : > 9%

Skala data yang digunakan adalah skala data ordinal.

### 3.2.2.2 Derajat Keparahan COVID-19

Derajat keparahan COVID-19 adalah derajat keparahan yang diperoleh dari diagnosis data rekam medis Instalasi Gawat Darurat (IGD) meliputi gejala klinis serta hasil pemeriksaan fisik dan penunjang pada pasien COVID-19 dengan DM yang diklasifikasikan menjadi derajat ringan, sedang, berat dan kritis.

#### 1. Ringan

Terdapat gejala COVID-19 tanpa ada bukti pneumonia virus atau hipoksia.

#### 2. Sedang

Dewasa : dengan tanda klinis pneumonia, tidak ada tanda pneumonia berat, dan  $SpO_2 \geq 93\%$  dengan udara ruangan.

#### 3. Berat dan Kritis

Dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia ditambah satu dari: frekuensi napas  $> 30$  x/menit, distress pernapasan berat, atau  $SpO_2 < 93\%$  pada udara ruangan. Pasien kritis adalah pasien dengan ARDS, sepsis dan syok sepsis.

Data yang digunakan merupakan data sekunder dengan skala data ordinal.

## 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

### 3.3.1 Populasi

#### 3.3.1.1 Populasi Target

Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 dengan DM.

### 3.3.1.2 Populasi Terjangkau

Pasien positif COVID-19 dengan DM di RSI Sultan Agung Semarang periode Maret 2020 – Maret 2021.

### 3.3.2 Sampel

#### 3.3.2.1 Besar Sampel

Teknik yang digunakan dalam pengambilan sampel adalah *consecutive sampling* yakni pengambilan sampel dilakukan dengan memilih sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah sampel diperoleh dengan rumus sampel sebagai berikut :

Rumus penentuan besar sampel adalah:

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

Keterangan:

- n = jumlah sampel minimal
- $Z_{\alpha}$  = deviat baku dari kesalahan tipe 1 ( $\alpha = 0,05$ )  $\rightarrow 1,64$
- $Z_{\beta}$  = deviat baku dari kesalahan tipe 2 ( $\beta = 0,10$ )  $\rightarrow 1,28$
- r = koefisiensi korelasi minimal yang dianggap bermakna = 0,466
- ln = eksponensial atau log dari bilangan natural

Sehingga besar sampel yang dibutuhkan adalah sebagai berikut :

$$n = \left( \frac{(1,64 + 1,28)}{0,5 \ln \left[ \frac{1 + 0,466}{1 - 0,466} \right]} \right)^2 + 3$$

$$n = \left( \frac{2,92}{0,5 \ln \left[ \frac{1,466}{0,534} \right]} \right)^2 + 3$$

$$n = \left( \frac{2,92}{0,5 \ln(2,745)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left( \frac{2,92}{0,504} \right)^2 + 3$$

$$n = 33,44 + 3$$

$$n = 36,44$$

$$n = 37$$

Besar sampel minimal yang dibutuhkan adalah 37 sampel.

### 3.3.2.2 Kriteria Inklusi

Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 dengan diabetes melitus pada usia > 18 tahun.

### 3.3.2.3 Kriteria Eksklusi

1. Pasien pada rekam medis dengan kondisi yang dapat mempengaruhi pemeriksaan HbA1c, seperti anemia, splenektomi, penyakit hati kronik, hemodialisis, kehamilan, post transfusi darah, dan post transplantasi organ.
2. Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang memiliki komorbid lain selain DM. Misalnya, hipertensi, penyakit jantung, kanker, penyakit paru kronik, dan *Chronic Renal Disease Stage V* dengan hemodialisa rutin.
3. Pasien yang meninggal < 48 jam perawatan di bangsal.
4. Pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap.

### 3.4 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian ialah semua alat yang digunakan dalam pengumpulan data. Instrumen di penelitian ini antara lain:

1. Data rekam medis, sebagai sumber data penelitian
2. Alat tulis berupa buku dan pulpen untuk mencatat data yang akan diambil dari responden
3. Laptop, untuk mengelola data yang didapatkan

### 3.5 Cara Penelitian

#### 3.5.1 Perencanaan Penelitian

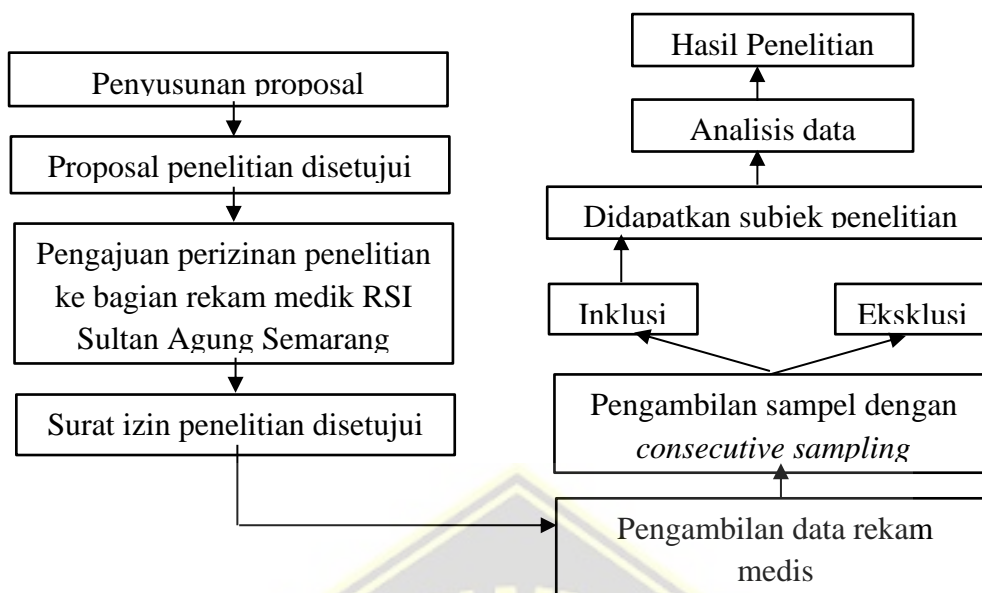
Perencanaan penelitian ini dimulai dari menentukan dan mengajukan judul penelitian, merumuskan masalah, melakukan studi pendahuluan, menentukan populasi, sampel serta metode dalam melakukan penelitian.

#### 3.5.2 Pelaksanaan Penelitian

1. Membuat surat perizinan penelitian dari Fakultas Kedokteran UNISSULA.
2. Mengurus *ethical clearance*
3. Membuat perizinan untuk bagian Litbang dan instalasi rekam medik RSI Sultan Agung Semarang.
4. Melakukan pengumpulan data sekunder di bagian rekam medik RSI Sultan Agung sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.
5. Mengolah dan menganalisis data yang sudah terkumpul.



### 3.6 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

### 3.7 Tempat dan Waktu Penelitian

#### 3.7.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSI Sultan Agung Semarang.

#### 3.7.2 Waktu Penelitian

Penelitian mulai dilakukan pada Agustus - Oktober 2021.

### 3.8 Analisa Data

Data yang telah dikumpulkan kemudian diolah menggunakan aplikasi SPSS versi 25. Pengolahan data dilakukan melalui 5 tahap yaitu, *editing*, *coding*, *processing*, *cleaning*, dan *analisis data*. Pada penelitian ini akan dilakukan analisis deskriptif dan uji hipotesis. Analisis deskriptif dilakukan pada variabel jenis kelamin, usia, kadar HbA1c, dan derajat keparahan COVID-19 yang sebelumnya sudah dilakukan uji normalitas pada masing-masing variabel. Uji korelasi spearman digunakan untuk menguji hipotesis

karena skala data yang digunakan pada variabel bebas dan tergantung adalah ordinal. Setelah dilakukan uji korelatif, selanjutnya dilakukan interpretasi nilai  $r$  pada koefisien korelasi dengan pedoman interpretasi pada **Tabel 3.1**

**Tabel 3.1.** Tingkat Keeratan Hubungan

Nilai $r$	Tingkat Hubungan
0,00 – 0,199	Sangat Lemah
0,20 – 0,399	Lemah
0,40 – 0,599	Sedang
0,60 – 0,799	Kuat
0,80 – 1,000	Sangat Kuat



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian “Hubungan kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19” dilakukan di RSI Sultan Agung Semarang pada bulan Agustus-Oktober 2021. Penelitian ini berupa studi observasional analitik yang menggunakan data rekam medik pasien COVID-19 dengan DM dan memiliki kadar HbA1c  $\geq 6,5\%$  pada pemeriksaan pertama saat datang ke IGD. Data rekam medik yang digunakan diperoleh dari instalasi rekam medik RSI Sultan Agung Semarang. Sampel tersebut diambil dengan menggunakan teknik *consecutive sampling* dimana pengambilan sampel dilakukan dengan memilih sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah sampel terpenuhi. Dari sampel tersebut didapatkan sebanyak 50 pasien COVID-19 dengan DM yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang periode Maret 2020-Maret 2021.

##### 4.1.1 Analisis Univariat

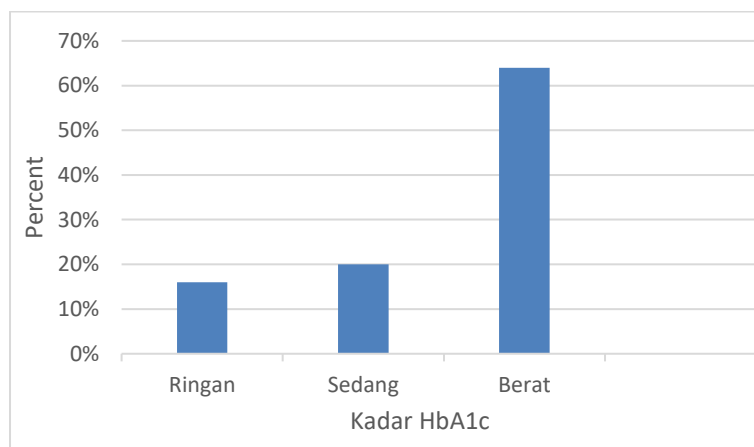
Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui gambaran karakteristik pasien COVID-19 dengan DM meliputi jenis kelamin, usia, kadar HbA1c, dan derajat keparahan COVID-19. Gambaran karakteristik subjek penelitian tersaji dalam **Tabel 4.1**.

**Tabel 4.1. Karakteristik pasien COVID-19 dengan DM**

<b>Variabel</b>	<b>Jumlah (n)</b>	<b>Persentase (%)</b>
<b>Jenis Kelamin</b>	<b>50</b>	<b>100</b>
Pria	30	60
Wanita	20	40
<b>Kelompok Usia</b>	<b>50</b>	<b>100</b>
18 – 39 tahun	6	12
40 – 59 tahun	34	68
≥60 tahun	10	20
<b>Kadar HbA1c</b>	<b>50</b>	<b>100</b>
Ringan	8	16
Sedang	10	20
Berat	32	64
<b>Derajat COVID-19</b>	<b>50</b>	<b>100</b>
Ringan	0	0
Sedang	29	58
Berat-kritis	21	42

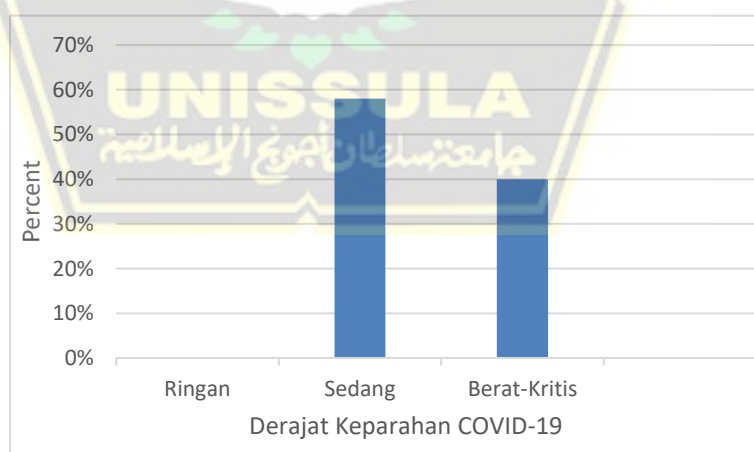
Dari 50 subjek yang didapatkan pada penelitian, proporsi jenis kelamin terbanyak yaitu pada pria sebanyak 60% dan 40% sisanya terdiri dari wanita. Subjek pada penelitian ini memiliki rentang usia 28-73 tahun dimana usia tersebut dikelompokkan menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok usia 18-39 tahun, 40-59 tahun, dan ≥60 tahun. Berdasarkan kelompok tersebut, sebaran distribusi terbanyak pada kelompok usia 40-59 tahun sebanyak 68%.

Kadar HbA1c pasien yang diperoleh merupakan hasil pemeriksaan terbaru yang diambil pada saat pasien masuk ke IGD. Kadar HbA1c tersebut dikelompokkan berdasarkan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2019 menjadi 3 kelompok, yaitu ringan (6,5-<7,5%), sedang (7,5-9%), dan berat (>9%). Data kadar HbA1c dapat dilihat pada grafik **Gambar 4.1.** dimana kelompok HbA1c berat mempunyai distribusi pasien yang paling banyak daripada kelompok HbA1c ringan atau sedang.



**Gambar 4.1. Profil Kadar HbA1c**

Pasien COVID-19 akan dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan derajat keparahannya menurut Pedoman Tatalaksana COVID-19, yaitu kelompok derajat ringan, derajat sedang, serta derajat berat dan kritis. Data derajat keparahan COVID-19 dapat dilihat pada grafik **Gambar 4.2.** dimana pasien COVID-19 dengan DM lebih banyak mengalami derajat keparahan COVID-19 sedang daripada derajat berat-kritis atau derajat ringan.



**Gambar 4.2. Derajat Keparahan COVID-19**

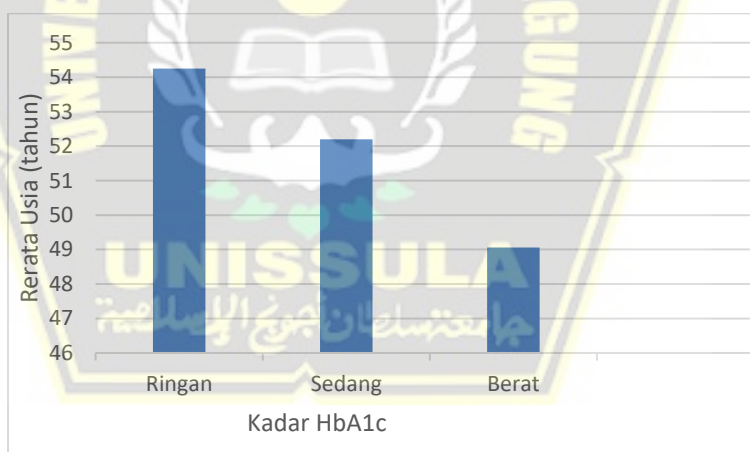
#### 4.1.2 Distribusi Kadar HbA1c Berdasarkan Usia

Kadar HbA1c yang diperoleh diklasifikasikan menjadi 3 kelompok dan dibandingkan rerata usia antar kelompok sehingga didapatkan hasil seperti pada **Tabel 4.2**.

**Tabel 4.2 Distribusi Kadar HbA1c Berdasarkan Usia**

Variabel	Rerata	$\pm$ SD	Median
<b>Rerata Kadar HbA1c (%)</b>	<b>10,01</b>	<b>2,23</b>	<b>10,40</b>
<b>Rerata Usia (tahun)</b>	<b>50,52</b>	<b>10,39</b>	<b>50</b>
Kadar HbA1c ringan	54,25	14,26	54
Kadar HbA1c sedang	52,20	9,51	52,50
Kadar HbA1c berat	49,06	9,58	50

Berdasarkan data diatas, didapatkan rerata kadar HbA1c pada semua subjek yaitu 10% dengan rerata usia 50 tahun. Kelompok kadar HbA1c berdasarkan rerata usia, tertinggi pada kadar HbA1c ringan, dapat dilihat pada grafik **Gambar 4.3**.



**Gambar 4.3. Distribusi Kadar HbA1c Berdasarkan Usia**

#### 4.1.3 Distribusi Derajat Keparahan COVID-19 Berdasarkan Usia

Derajat Keparahan COVID-19 yang telah diklasifikasikan menjadi 3 kelompok yaitu, derajat ringan, derajat sedang, serta derajat berat-kritis

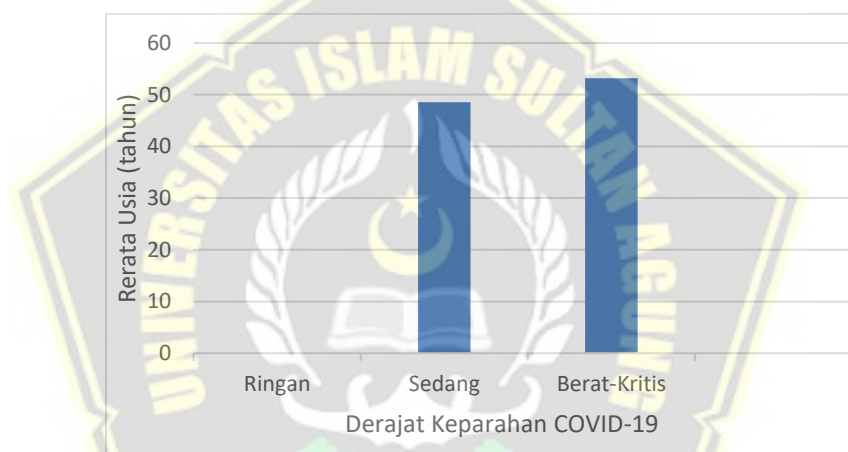


dibandingkan berdasarkan rerata usia sehingga didapatkan hasil seperti pada **Tabel 4.3.**

**Tabel 4.3. Distribusi Derajat Keparahan COVID-19 Berdasarkan Usia**

Variabel	Rerata	$\pm$ SD	Median
<b>Rerata Usia (tahun)</b>	<b>50,52</b>	<b>10,39</b>	<b>50</b>
Ringan	0	0	0
Sedang	48,58	10,74	50
Berat-Kritis	53,19	9,49	54

Berdasarkan data diatas, didapatkan COVID-19 dengan derajat keparahan berat-kritis memiliki rerata usia yang paling tinggi seperti pada grafik **Gambar 4.4.**



**Gambar 4.4. Distribusi Derajat Keparahan COVID-19 Berdasarkan Usia**

#### 4.1.4 Analisis Bivariat

Data kadar HbA1c dan derajat keparahan COVID-19 yang diperoleh diklasifikasikan menjadi 3 kelompok yang masing-masing menggunakan skala data ordinal dan diuji dengan analisis nonparametrik *spearman* untuk mengetahui korelasi antar kedua variabel. Hasil analisis disajikan dalam **Tabel 4.4.**

**Tabel 4.4. Korelasi Kadar HbA1c dengan Derajat Keparahan COVID-19**

Kadar HbA1c	Derajat Keparahan COVID-19			r	p
	Ringan	Sedang	Berat-Kritis		
Ringan	0 (0%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	- 0,148	0,152
Sedang	0 (0%)	6 (60%)	4 (40%)		
Berat	0 (0%)	20 (62,5%)	12 (37,5%)		

Dari tabel diatas didapatkan 8 pasien dengan kadar HbA1c ringan, paling banyak berada pada COVID-19 kategori derajat Keparahan berat-kritis. Dari 10 pasien dengan kadar HbA1c sedang, paling banyak berada pada pada kategori derajat keparahan COVID-19 sedang dan 32 pasien dengan kadar HbA1c berat, paling banyak berada pada kategori derajat keparahan COVID-19 sedang.

Berdasarkan uji korelasi *spearman* yang telah dilakukan didapatkan nilai signifikansi  $p$  0,152 lebih besar dari  $p < 0,05$  sehingga dapat disimpulkan kadar HbA1C tidak berhubungan secara signifikan dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien yang terdiagnosis COVID-19 dengan DM.

#### 4.2 Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis hubungan kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 dengan DM. Dari hasil penelitian didapatkan nilai signifikansi  $p$  0,152 lebih besar dari  $p < 0,05$  sehingga didapatkan hubungan yang tidak bermakna antara kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19 pada pasien yang terdiagnosis COVID-19 dengan DM. Tidak terdapatnya hubungan antara kedua variabel tersebut disebabkan oleh multifaktorial, salah satunya adalah kondisi disbiosis. Adanya perubahan mikrobiota dalam usus turut berperan dalam

meningkatkan derajat keparahan COVID-19. Perubahan mikrobiota tersebut berdampak pada peningkatan permeabilitas epitel usus sehingga terjadi translokasi LPS bakteri dan endotoksemia, selain itu protein spike pada SARS-CoV juga berikatan dengan LPS bakteri dan meningkatkan aktivitas proinflamasi sehingga meningkatkan derajat keparahan COVID-19 (Petruk *et al.*, 2020).

Perubahan komposisi mikrobiota tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya, penggunaan antibiotik yang tidak rasional, kondisi komorbid, dan usia pasien. Penggunaan antibiotik, seperti azitromisin digunakan sebagai salah satu terapi pasien COVID-19 (Erlina Burhan *et al.*, 2020). Berdasarkan penelitian sebelumnya, azitromisin merupakan antibiotik yang paling banyak dijumpai terkait dengan penggunaan antibiotik irasional pada kasus COVID-19 (Parveen *et al.*, 2020). Azitromisin berhubungan signifikan terhadap penurunan *Akkermansia mucinophilia* yang berperan sebagai anti inflamasi, imunostimulan, meningkatkan barrier intestinal dan sensitivitas insulin. Penurunan bakteri tersebut dapat menyebabkan inflamasi dan peningkatan kadar HbA1c sehingga dapat memperparah kondisi pasien (McDonnell *et al.*, 2021). Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa penggunaan azitromisin memberikan efek jangka pendek (14 hari setelah *treatment*) terhadap perubahan komposisi mikrobiota, tetapi hal tersebut tidak terjadi pada efek jangka panjang atau 13-39 bulan setelah pemberian azitromisin (Wei *et al.*, 2018).

Komorbid berperan dalam kejadian disbiosis dan peningkatan derajat keparahan COVID-19, salah satunya seperti DM dan obesitas. Pada pasien DM terdapat penurunan bakteri penghasil SCFA, terutama butirrat seperti *Roseburia intestinalis*, dan *Faecalibacterium prausnitzii* sehingga produksi SCFA terganggu dan semakin menurunkan sensitivitas dan sekresi insulin. Hal ini meningkatkan kadar HbA1c dan mengakibatkan perburukan pada pasien tersebut. Terganggunya produksi SCFA juga berdampak pada penurunan barier intestinal yang mengakibatkan translokasi LPS bakteri dari lumen intestinal ke sirkulasi sehingga meningkatkan sitokin proinflamasi seperti IL-6, dan TNF- $\alpha$  serta berkontribusi terhadap peningkatan derajat keparahan COVID-19 (Salgaço *et al.*, 2019).

Obesitas merupakan salah satu akibat dari kondisi disbiosis, yang dapat meningkatkan kadar HbA1c serta derajat keparahan COVID-19. Pasien obesitas mengalami penurunan jumlah *Bacteroidetes* dan peningkatan jumlah *Firmicutes* yang berakibat pada pergeseran subtipe LPS *imunosilent* menjadi proinflamasi. Ditambah dengan peningkatan permeabilitas epitel usus, semakin memudahkan translokasi LPS bakteri ke sirkulasi yang berdampak pada endotoksemia dan aktivasi jalur proinflamasi melalui NF-kB sehingga meningkatkan keparahan COVID-19 (Belančić, 2020). Pada obesitas juga terjadi penurunan sekresi adiponektin, serta peningkatan sekresi leptin dan resistin akibat dari hipertrofi dan hiperplasia jaringan adiposa. Penurunan adiponektin, serta peningkatan leptin membuat obesitas dalam keadaan proinflamasi (Aqmarina *et al.*, 2021). Peningkatan ekspresi resistin

berkontribusi terhadap resistensi insulin, intoleransi glukosa, dan perburukan DM melalui penurunan *uptake* glukosa ke dalam sel dan induksi apoptosis pada sel  $\beta$  sehingga pasien DM dengan obesitas memiliki kadar HbA1c yang lebih tinggi dibanding pasien DM tanpa obesitas (Sheth *et al.*, 2015; Acquarone *et al.*, 2019). Kadar HbA1c yang tinggi menyebabkan disregulasi sistem imun, selain itu tingginya kadar HbA1c disertai dengan kondisi proinflamasi pada obesitas semakin meningkatkan sitokin proinflamasi seperti CRP dan IL-6 yang berdampak pada peningkatan derajat keparahan COVID-19 (Wang *et al.*, 2020). Berdasarkan penelitian sebelumnya, pasien dengan obesitas 3,40 kali lebih berisiko untuk berkembang menjadi COVID-19 derajat berat dibandingkan pasien dengan berat badan normal (Cai *et al.*, 2020).

Usia tua menjadi salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kejadian disbiosis selain menjadi faktor risiko keparahan COVID-19. Individu berusia tua mengalami degenerasi sistem saraf enterik yang berakibat pada penurunan motilitas dan barrier intestinal sehingga terjadi perubahan komposisi mikrobiota (Magalhães *et al.*, 2021). Pada usia tua juga terjadi gangguan fungsi imunitas bawaan, penurunan produksi sel B dan sel T naif sehingga lebih rentan terhadap infeksi dan meningkatkan derajat keparahan COVID-19 (Setiati *et al.*, 2014; Kang and Jung, 2020). Sebaliknya, usia muda akan memproteksi tubuh dari keparahan infeksi COVID-19 (Society, 2020). Berdasarkan penelitian sebelumnya, pertambahan usia berhubungan dengan derajat keparahan COVID-19 dimana pada usia  $\geq 60$  tahun lebih banyak



mengalami derajat COVID-19 berat-kritis (Liu *et al.*, 2020b). Pada penelitian ini, rerata usia tertinggi (54 tahun keatas) memiliki kadar HbA1c ringan dan COVID-19 derajat berat-kritis. Hal ini menjadi salah satu alasan didapatkannya kadar HbA1c yang tidak berhubungan terhadap derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 dengan DM. Hasil ini sesuai dengan penelitian Patel *et al* (2020) dimana didapatkan hasil yang tidak signifikan antara kadar HbA1c dengan keluaran klinis pasien COVID-19 dengan DM salah satunya dikarenakan perbedaan usia antar kelompok HbA1c (Patel *et al.*, 2020).

Pada penelitian ini, karakteristik pasien terbanyak pada pria kelompok usia 40-59 tahun dengan rerata usia 50 tahun. Pria lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 berhubungan dengan tingginya ekspresi ACE2 serta gaya hidupnya seperti merokok yang dapat meningkatkan regulasi ACE2 melalui  $\alpha 7$ -nAChR (Bwire, 2020; Gülsen *et al.*, 2020). Meningkatnya ACE2 akan memfasilitasi masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel sehingga menurunkan degradasi angiotensin II yang merupakan faktor pro inflamasi. Kondisi ini berdampak pada inflamasi sistemik yang akan meningkatkan derajat keparahan COVID-19 (Ni *et al.*, 2020). Berdasarkan studi terdahulu pria 2,84 kali lebih berisiko untuk mendapatkan unit perawatan intensif dan 1,39 kali lebih besar mengalami kematian dibandingkan dengan wanita (Peckham *et al.*, 2020).

Kelompok usia 40-59 tahun merupakan distribusi terbanyak pada penelitian ini, salah satunya karena mereka memiliki mobilitas yang tinggi



sehingga meningkatkan penularan pada kelompok usia tersebut (Malmgren *et al.*, 2021). Kelompok usia  $\geq 60$  tahun memiliki sampel yang lebih sedikit diakibatkan karena peneliti mengeksklusi pasien dengan komorbid selain DM. Berdasarkan penelitian sebelumnya, pasien dengan multipel morbiditas sebagian besar terjadi pada usia  $\geq 65$  tahun (Barnett *et al.*, 2012). Pada multipel morbiditas terjadi akumulasi *senescence* sel yang terus menerus sehingga meningkatkan sitokin proinflamasi dan berkontribusi terhadap penyakit terkait usia (He and Sharpless, 2017; Barnes, 2015). Rerata usia pasien 50 tahun sesuai dengan prevalensi DM di Indonesia dimana Riskesdas 2018 menunjukkan peningkatan prevalensi DM dimulai pada rentang usia 45-54 tahun (RISKESDAS, 2018). Hal tersebut berhubungan terhadap penurunan regenerasi sel  $\beta$  pancreas yang diakibatkan oleh penurunan ekspresi *Pancreatic Duodenal Homeobox-1* (PDX-1), suatu aktivator langsung terhadap gen spesifik pada sel  $\beta$  sehingga mengganggu sekresi insulin dan metabolisme glukosa. Berdasarkan penelitian sebelumnya, penurunan replikasi sel  $\beta$  pancreas dan ekspresi PDX-1 berhubungan dengan peningkatan usia (Reers *et al.*, 2009).

Hasil tidak terdapatnya hubungan antara kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19 pada penelitian ini, berbeda dengan penelitian sebelumnya, yang menunjukkan setiap 1% peningkatan kadar HbA1c berhubungan signifikan terhadap perkembangan keparahan COVID-19, karena pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk terjadi limfopenia, peningkatan neutrofil, *prothrombin time*, dan troponin I (Liu *et al.*, 2020c).

Penelitian lain menyebutkan, pasien DM dengan kadar HbA1c  $\geq 6,5\%$  berhubungan dengan mortalitas COVID-19 yang diakibatkan oleh disregulasi sistem imun pada DM, dimana pasien COVID-19 dengan DM memiliki kadar *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) tinggi yang akan meningkatkan keparahan penyakit COVID-19 (Liu *et al.*, 2021).

Meskipun pada penelitian ini didapatkan kadar HbA1c yang tidak berhubungan terhadap derajat keparahan COVID-19, hasil penelitian menunjukkan pasien COVID-19 dengan DM lebih banyak mengalami derajat keparahan COVID-19 sedang serta berat dan kritis. Tingginya kadar HbA1c dapat mempengaruhi sistem imun akibat kurangnya sumber energi dan glikosilasi pada sel imun sehingga sel imun tidak berfungsi secara optimal (Piątkiewicz *et al.*, 2007; Price *et al.*, 2010). Hal ini juga berdampak terhadap penurunan kemampuan sel imun dalam melawan infeksi yang akan meningkatkan replikasi SARS-CoV-2 serta kerusakan jaringan sehingga memperparah hiperinflamasi dan meningkatkan derajat keparahan COVID-19 (Daryabor *et al.*, 2020b; Wang and Meng, 2020).

Hasil pada penelitian ini konsisten dengan beberapa penelitian sebelumnya, yaitu studi retrospektif dengan 506 sampel melaporkan tidak terdapat hubungan antara kadar HbA1c dengan keluaran klinis pasien COVID-19 dengan DM. Hasil tersebut diakibatkan oleh perbedaan usia pada tiap kelompok HbA1c, riwayat DM dengan DM yang baru didiagnosis, penggunaan metformin, dan komorbiditas termasuk *Chronic Kidney Disease* atau anemia (Patel *et al.*, 2020). Studi lainnya menunjukkan tidak terdapat

perbedaan outcome pada pasien COVID-19 dengan atau tanpa DM. Hal ini karena tidak terdapat perbedaan jumlah limfosit dan neutrofil pada pasien COVID-19 dengan atau tanpa DM sehingga respon inflamasi pada pasien DM tidak berbeda dengan pasien tanpa DM (Liu *et al.*, 2020d).

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu rancangan penelitian menggunakan studi *cross sectional* dimana pengukuran variabel bebas dan terikat dilakukan sekali pada waktu yang bersamaan melalui pengambilan data rekam medis IGD sehingga tidak diikuti perkembangannya, dan tidak bisa dilakukan anamnesis secara langsung yang dapat berdampak pada *false negative*. Pada penelitian ini peneliti tidak menganalisis kejadian disbiosis pada pasien dan faktor yang mempengaruhinya yang dapat meningkatkan keparahan COVID-19, seperti penggunaan antibiotik pada terapi COVID-19 dan obesitas. Data terkait obesitas seperti *Body Mass Index* (BMI) tidak tercantum dalam rekam medis pasien. Distribusi subjek pada penelitian ini juga tidak merata dimana subjek dengan usia 40-59 tahun memiliki jumlah terbanyak dibandingkan dengan kelompok usia lain dikarenakan peneliti mengeksklusi pasien dengan komorbid selain DM. Peneliti juga tidak menganalisis jenis mutasi virus yang dapat mempengaruhi derajat keparahan COVID-19, serta waktu kedatangan pasien. Perbedaan waktu kedatangan pasien berpengaruh terhadap progresivitas keparahan COVID-19 yang tidak diikuti dengan peningkatan kadar HbA1c.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

5.1.1. Karakteristik pasien COVID-19 dengan DM didapatkan :

5.1.1.1. Jenis kelamin paling banyak terdapat pada pria.

5.1.1.2. Usia paling banyak terdapat pada kelompok usia 40-59 tahun dan rerata usia 50 tahun.

5.1.1.3. Kadar HbA1c paling banyak terdapat pada kelompok HbA1c berat dan rerata kadar HbA1c adalah 10%. Subjek pada kelompok HbA1c berat memiliki rerata usia terendah dibandingkan kelompok HbA1c ringan dan sedang.

5.1.1.4. Derajat Keparahan COVID-19 paling banyak terdapat pada derajat keparahan COVID-19 sedang.

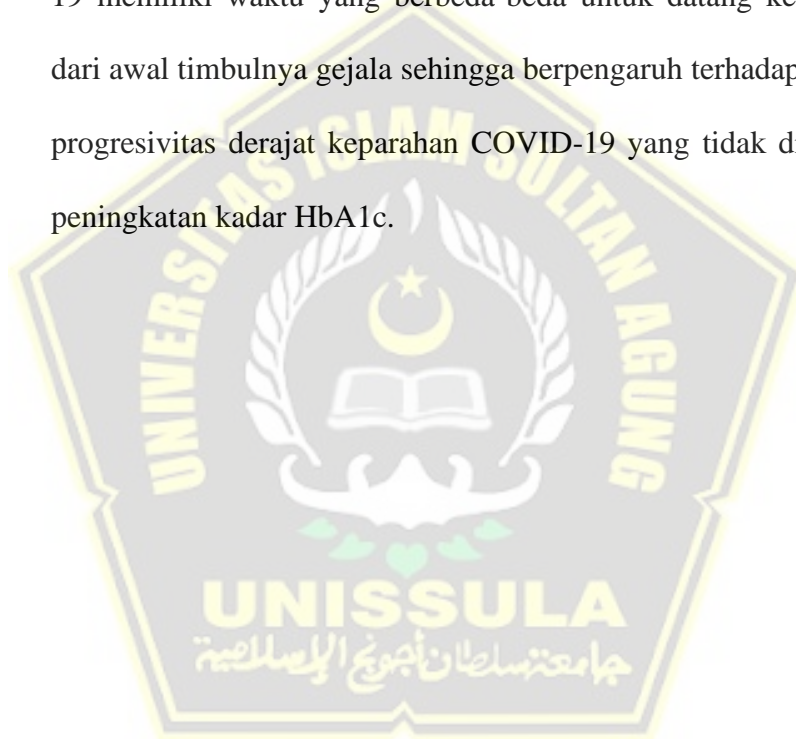
5.1.2. Tidak terdapat hubungan antara kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 dengan DM. Akan tetapi, dari hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 dengan DM cenderung mengalami derajat keparahan COVID-19 sedang (58%) serta berat dan kritis (42%).

#### **5.2. Saran**

5.2.1. Dapat melakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan studi kohort prospektif.

5.2.2. Dapat melakukan penelitian lebih lanjut terkait kejadian disbiosis dan faktor yang mempengaruhinya seperti penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan DM.

- 5.2.3. Dapat melakukan penelitian dengan menganalisis variabel lain seperti obesitas dan jenis mutasi virus.
- 5.2.4. Dapat melakukan kontrol perancu terhadap komorbid selain DM dengan menggunakan analisis multivariat sehingga bisa didapatkan distribusi usia yang lebih merata.
- 5.2.5. Dapat melakukan penelitian dengan pengambilan sampel pada waktu yang sama dari sejak onset gejala awal muncul, karena pasien COVID-19 memiliki waktu yang berbeda-beda untuk datang ke rumah sakit dari awal timbulnya gejala sehingga berpengaruh terhadap peningkatan progresivitas derajat keparahan COVID-19 yang tidak diikuti dengan peningkatan kadar HbA1c.





## DAFTAR PUSTAKA

- Acquarone, E., Monacelli, F., Borghi, R., Nencioni, A., Odetti, P. 2019. Resistin: A reappraisal. *Mechanisms of Ageing and Development*, 178 (December 2018), pp.46–63. Available from: Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.01.004> [Accessed 28 January 2022].
- ADA. 2019. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*, 42 (January), pp.S13–S28. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-S002> [Accessed 20 April 2021].
- Aqmarina, N.W., Risanti, E.D., Mahmudah, L.N., Jatmiko, S.W. 2021. Obesitas Sebagai Faktor Risiko Keparahan Pada Covid-19. *Proceeding of The URECOL*, (November 2020), pp.371–377. [Accessed 15 November 2021].
- Barnes, P.J. 2015. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *European Respiratory Journal*, 45 (3), pp.790–806. [Online]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00229714> [Accessed 14 November 2021].
- Barnett, K., Mercer, S.W., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S., Guthrie, B. 2012. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *The Lancet*, 380 (9836), pp.37–43. [Online]. Elsevier Ltd. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2) [Accessed 14 November 2021].
- Battaglini, D., Robba, C., Fedele, A., Trancă, S., Sukkar, S.G., Di Pilato, V., Bassetti, M., Giacobbe, D.R., Vena, A., Patroniti, N., Ball, L., Brunetti, I., Torres Martí, A., Rocco, P.R.M. Pelosi, P. 2021. The Role of Dysbiosis in Critically Ill Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in Medicine*, 8 (June), pp.1–19. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.671714> [Accessed 12 February 2022].
- Belančić, A. 2020. Gut microbiome dysbiosis and endotoxemia - Additional pathophysiological explanation for increased COVID-19 severity in obesity. *Obesity medicine*, 20 (100302). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100302> [Accessed 11 February 2022].
- Berbudi, A., Rahmadika, N., Tjahjadi, A.I., Ruslami, R. 2019. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current Diabetes Reviews*, 16 (5), pp.442–449. Available from: <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838> [Accessed 29 April 2021].
- Berrou, J., Fougeray, S., Venot, M., Chardiny, V., Gautier, J.F., Dulphy, N., Toubert, A., Peraldi, M.N. 2013. Natural Killer Cell Function, an Important



- Target for Infection and Tumor Protection, Is Impaired in Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*, 8 (4). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062418> [Accessed 26 May 2021].
- Bhaskar, S., Sinha, A., Banach, M., Mittoo, S., Weissert, R., Kass, J.S., Rajagopal, S., Pai, A.R., Kutty, S. 2020. Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Frontiers in Immunology*, 11 (July). Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648> [Accessed 28 April 2021].
- Blank, S.E., Johnson, E.C., Weeks, D.K., Wysham, C.H. 2012. Circulating dendritic cell number and intracellular TNF- $\alpha$  production in women with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, 49 (1 SUPPL.), pp.25–32. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0190-8> [Accessed 25 May 2021].
- Blottière, H.M. 2017. The gut microbiota and obesity. In: I. ROMIEU, L. DOSSUS and W.C. WILLETT, eds. *ENERGY BALANCE AND OBESITY*. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer.p.89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565809/> [Accessed 11 February 2022].
- Bwire, G.M. 2020. Coronavirus : Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women ? pp.8–10. SN Comprehensive Clinical Medicine. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00341-w> [Accessed 3 December 2021].
- Cai, Q., Chen, F., Wang, T., Luo, F., Liu, X., Wu, Q., He, Q., Wang, Z., Liu, Y., Liu, L., Chen, J., Xu, L. 2020. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*, 43 (7), pp.1392–1398. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc20-0576> [Accessed 15 November 2021].
- Daryabor, G., Atashzar, M.R., Kabelitz, D., Kalantar, M.S. 2020a. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Organ Metabolism and the Immune System. Front. Immunol*, 11, p.1582. [Online]. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Accessed 28 April 2021].
- Daryabor, G., Atashzar, M.R., Kabelitz, D., Meri, S., Kalantar, K. 2020b. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Frontiers in Immunology*, 11 (July). Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01582> [Accessed 28 April 2021].
- Gallagher, E.J., Le Roith, D., Bloomgarden, Z. 2009. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *Journal of diabetes*, 1 (1), pp.9–17. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2009.00009.x> [Accessed 19 April 2021].

- Garbarino, S., Lanteri, P., Bragazzi, N.L., Magnavita, N. Scoditti, E. 2021. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *Communications Biology*, 4 (1). Springer US. Available from: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02825-4> [Accessed 8 February 2022].
- Giese, I.M., Schilloks, M.C., Degroote, R.L., Weigand, M., Renner, S., Wolf, E., Hauck, S.M., Deeg, C.A. 2021. Chronic Hyperglycemia Drives Functional Impairment of Lymphocytes in Diabetic INSC94Y Transgenic Pigs. *Frontiers in Immunology*, 11 (January), pp.1–11. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.607473> [Accessed 31 May 2021].
- Gooley, J.J., Chamberlain, K., Smith, K.A., Khalsa, S.B.S., Rajaratnam, S.M.W., Van Reen, E., Zeitzer, J.M., Czeisler, C.A. Lockley, S.W. 2011. Exposure to room light before bedtime suppresses melatonin onset and shortens melatonin duration in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96 (3), pp.463–472. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2098> [Accessed 8 February 2022].
- Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. 2020. *Peta Sebaran / Satgas Penanganan COVID-19*. [Online]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran> [Accessed 14 April 2021].
- Gülsen, A., Yigitbas, B.A., Uslu, B., Drömann, D., Kilinc, O. 2020. The effect of smoking on COVID-19 symptom severity: Systematic review and meta-analysis. *medRxiv*, 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.15.20102699> [Accessed 27 April 2021].
- Gustine, J.N., Jones, D. 2021. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *American Journal of Pathology*, 191 (1), pp.4–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.009> [Accessed 21 June 2021].
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M.L.C., Lely, A.T., Navis, G.J., van Goor, H. 2004. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*, 203 (2), pp.631–637. Available from: <https://doi.org/10.1002/path.1570> [Accessed 25 April 2021].
- Harmer, D., Gilbert, M., Borman, R., Clark, K.L. 2002. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Letters*, 532 (1–2), pp.107–110. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03640-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03640-2) [Accessed 25 April 2021].
- Hartono, H. and Yusuf, Y. 2021. Tinjauan Molekuler dan Epidemiologi Mutasi pada Virus SARS-CoV-2. *Bionature*, 22 (1), pp.43–49. [Accessed 6 December 2021].
- He, S., Sharpless, N.E. 2017. Senescence in Health and Disease. *Cell*, 169 (6),

- pp.1000–1011. [Online]. Elsevier Inc. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.015> [Accessed 9 December 2021].
- Hoffbrand, A.V., Moss, P.A.. 2016. *Hoffbrand's Essential Haematology*. Wiley Blackwell.
- IDF. 2019. *IDF Diabetes Atlas 2019. International Diabetes Federation*. [Online]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/> [Accessed 22 April 2021].
- Indranila. 2017. Glycated HEMOGLOBIN A1C AS A BIOMARKER PREDICTOR FOR DIABETES MELLITUS, CARDIOVASCULAR DISEASE AND INFLAMMATION. *INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY*, 21 (3), pp.261–265. [Online]. Available from: <http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-IJCPML-12-3-08.pdf> [Accessed 24 May 2021].
- Kang, S.J., Jung, S.I. 2020. Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *Infection and Chemotherapy*, 52 (2), pp.154–164. Available from: <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.2.154> [Accessed 27 April 2021].
- King, G.L. 2008. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetes and Its Complications. *Journal of Periodontology*, 79 (8s), pp.1527–1534. Available from: <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080246> [Accessed 28 April 2021].
- Kumar, A., Arora, A., Sharma, P., Anikhindi, S.A., Bansal, N., Singla, V., Khare, S., Srivastava, A. 2020. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and kusharto*<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044> [Accessed 22 July 2021].
- Kusharto, C.M. 2006. Serat makanan dan peranannya bagi kesehatan (. *Jurnal Gizi dan Pangan*, 1 (November), pp.45–54. [Accessed 8 February 2022].
- Lange, K.W., Nakamura, Y. 2020. Lifestyle factors in the prevention of COVID-19. *Global Health Journal*, 4 (4), pp.146–152. [Online]. Elsevier B.V. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.glohj.2020.11.002> [Accessed 5 May 2021].
- Lee, R.U. Glickman, G.L. 2021. Sleep, Circadian Health and Melatonin for Mitigating COVID-19 and Optimizing Vaccine Efficacy. *Frontiers in Neuroscience*, 15 (August), pp.2019–2022. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.711605> [Accessed 9 February 2022].
- Li, W., Moore, M.J., Vasllieva, N., Sui, J., Wong, S.K., Berne, M.A.,

- Somasundaran, M., Sullivan, J.L., Luzuriaga, K., Greeneugh, T.C., Choe, H., Farzan, M. 2003. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature02145> [Accessed 25 April 2021].
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., Lu, S. 2020. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10 (2), pp.102–108. [Online]. Elsevier Ltd. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001> [Accessed 28 April 2021].
- Liang, Y., Deng, H., Bi, S., Cui, Z., Lata, A., Zheng, D., Wang, Y. 2015. Urinary angiotensin converting enzyme 2 increases in patients with type 2 diabetic mellitus. *Kidney and Blood Pressure Research*, 40 (2), pp.101–110. Available from: <https://doi.org/10.1159/000368486> [Accessed 3 June 2021].
- Lippi, G., Wong, J., 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. Available from: <https://doi.org/10.20452/pamw.15272> [Accessed 25 April 2021].
- Liu, S. ping, Zhang, Q., Wang, W., Zhang, M., Liu, C., Xiao, X., Liu, Z., Hu, W. mu., Jin, P. 2020. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108338> [Accessed 31 January 2021].
- Liu, Y., Lu, R., Wang, J., Cheng, Q., Zhang, R., Zhang, S., Le, Y., Wang, H., Xiao, W., Gao, H., Zeng, L., Hong, T. 2021. Diabetes, even newly defined by HbA1c testing, is associated with an increased risk of in-hospital death in adults with COVID-19. *BMC Endocrine Disorders*, 21 (1), pp.1–18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00717-6> [Accessed 28 October 2021].
- Liu, Y., Mao, B., Liang, S., Yang, J.W., Lu, H.W., Chai, Y.H., Wang, L., Zhang, L., Li, Q.H., Zhao, L., He, Y., Gu, X.L., Ji, X. Bin, Li, L., Jie, Z.J., Li, Q., Li, X.Y., Lu, H.Z., Zhang, W.H., Song, Y.L., Qu, J.M., Xu, J.F. 2020b. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *European Respiratory Journal*, 318 (6). Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.01112-2020> [Accessed 11 January 2022].
- Liu, Z., Bai, X., Han, X., Jiang, W., Qiu, L., Chen, S., Yu, X. 2020. The association of diabetes and the prognosis of COVID-19 patients: A retrospective study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 169, p.108386. [Online]. Elsevier B.V. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108386> [Accessed 16 December 2021].
- Liu, Z., Li, J., Huang, J., Guo, L., Gao, R., Luo, K., Zeng, G., Zhang, T., Yi, M.,



- Huang, Y., Chen, J., Yang, Y., Wu, X. 2020c. Association Between Diabetes and COVID-19: A Retrospective Observational Study With a Large Sample of 1,880 Cases in Leishenshan Hospital, Wuhan. *Frontiers in Endocrinology*, 11 (July). Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00478> [Accessed 16 December 2021].
- Lo, C.-H., Nguyen, L., Drew, D., Graham, M., Warner, E., Joshi, A., Astley, C., Guo, C.-G., Ma, W., Mehta, R., Kwon, S., Song, M., Davies, R., Capdevila, J., Lee, K., Lochlainn, M.N., Varsavsky, T., Sudre, C., Wolf, J., Cozier, Y., Rosenberg, L., Wilkens, L., Haiman, C., Le Marchand, L., Palmer, J., Spector, T., Ourselin, S., Steves, C., Chan, A. 2020. Racial and ethnic determinants of Covid-19 risk. pp.1–28. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.18.20134742> [Accessed 2 June 2021].
- Long, B., Brady, W.J., Koyfman, A., Gottlieb, M. 2020. Cardiovascular complications in COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*, 38 (7), pp.1504–1507. [Online]. Elsevier Inc. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048> [Accessed 25 April 2021].
- Magalhães, N.S., Savino, W., Silva, P.M.R., Martins, M.A., Carvalho, V.F. 2021. Gut Microbiota Dysbiosis Is a Crucial Player for the Poor Outcomes for COVID-19 in Elderly, Diabetic and Hypertensive Patients. *Frontiers in Medicine*, 8 (August), pp.1–11. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.644751> [Accessed 26 January 2022].
- Malmgren, J., Guo, B., Kaplan, H.G. 2021. Continued proportional age shift of confirmed positive COVID-19 incidence over time to children and young adults: Washington State March - August 2020. *PLoS ONE*, 16 (3 March), pp.1–12. [Online]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243042> [Accessed 22 December 2021].
- McDonnell, L., Gilkes, A., Ashworth, M., Rowland, V., Harries, T.H., Armstrong, D., White, P. 2021. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*, 13 (1), pp.1–18. [Online]. Taylor & Francis. Available from: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1870402> [Accessed 28 January 2022].
- Merzon, E., Green, I., Shpigelman, M., Vinker, S., Raz, I., Golan-Cohen, A., Eldor, R. 2020. Haemoglobin A1c is a predictor of COVID-19 severity in patients with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. Available from: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3398> [Accessed 30 January 2021].
- Mi, J., Zhong, W., Huang, C., Zhang, W., Tan, L., Ding, L. 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. [Accessed 26 January 2021].
- Mirzaei, F., Khodadadi, I., Vafaei, S.A., Abbasi-Oshaghi, E., Tayebinia, H., Farahani, F. 2021. *Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive-care patients: Mechanism and treatment strategy. Primary Care Diabetes*. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.01.002> [Accessed 1 May 2021].
- Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., Li, R., Xiao, Y., Hou, C., Wang, H., Liu, J., Yang, D., Xu, Y., Cao, Z., Gao, Z. 2020. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care*, 24 (1), pp.1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0> [Accessed 16 November 2021].
- Pandey, K.R., Naik, S.R. Vakil, B. V. 2015. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *Journal of Food Science and Technology*, 52 (12), pp.7577–7587. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1921-1> [Accessed 8 February 2022].
- Parveen, M., Molla, M.M.A., Yeasmin, M., Nafisa, T., Barna, A.A. Ghosh, A.K. 2020. Evidences on Irrational Anti-Microbial Prescribing and Consumption among COVID-19 Positive Patients and Possible Mitigation Strategies: A Descriptive Cross Sectional Study. *Bangladesh Journal of Infectious Diseases*, (November), pp.S3–S7. Available from: <https://doi.org/10.3329/bjid.v7i00.50155> [Accessed 12 February 2022].
- Patel, A.J., Klek, S.P., Peragallo-dittko, V., Goldstein, M., Burdge, E., Nadile, V., Ramadhar, J., Islam, S., Rothberger, G.D. 2020. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID- 19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information . (January). [Accessed 28 October 2021].
- Patel, S.R. Hu, F.B. 2008. Short sleep duration and weight gain: A systematic review. *Obesity*, 16 (3), pp.643–653. Available from: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.118> [Accessed 8 February 2022].
- Paudel, S.S. 2020. A meta-analysis of 2019 novel corona virus patient clinical characteristics and comorbidities. pp.1–16. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-21831/v1> [Accessed 25 April 2021].
- Peckham, H., de Gruijter, N.M., Raine, C., Radziszewska, A., Ciurtin, C., Wedderburn, L.R., Rosser, E.C., Webb, K., Deakin, C.T. 2020. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nature Communications*, 11 (1), pp.1–10. [Online]. Springer US. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-19741->



6 [Accessed 10 December 2021].

- Petruk, G., Puthia, M., Petrlova, J., Samsudin, F., Strömdahl, A.C., Cerps, S., Uller, L., Kjellström, S., Bond, P.J. Schmidtchen, A. 2020. SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *Journal of Molecular Cell Biology*, 12 (12), pp.916–932. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jmcb/mjaa067> [Accessed 12 February 2022].
- Piątkiewicz, P., Czech, A., Tatoń, J. 2007. Glucose transport in human peripheral blood lymphocytes influenced by type 2 diabetes mellitus. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 55 (2), pp.119–126. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00005-007-0015-9> [Accessed 28 June 2021].
- Pranata, R., Huang, I., Lim, M.A., Wahjoepramono, E.J., July, J. 2020. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19—systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29 (8), p.104949. [Online]. Elsevier Inc. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949> [Accessed 26 April 2021].
- Price, C.L., Hassi, H.O.S.A., English, N.R., Blakemore, A.I.F., Stagg, A.J., Knight, S.C. 2010. Methylglyoxal modulates immune responses: Relevance to diabetes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14 (6 B), pp.1806–1815. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00803.x> [Accessed 28 June 2021].
- Reers, C., Erbel, S., Esposito, I., Schmied, B., Büchler, M.W., Nawroth, P.P., Ritzel, R.A. 2009. Impaired islet turnover in human donor pancreata with aging. *European Journal of Endocrinology*, 160 (2), pp.185–191. Available from: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0596> [Accessed 11 November 2021].
- RISKESDAS. 2018. Riset Kesehatan Dasar 2018. *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*. [Online]. Available from: <https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-riset-kesehatan-dasar-riskesdas/> [Accessed 25 February 2021].
- Romeo, J., Würnberg, J., Nova, E., Díaz, L.E., Gómez-Martinez, S., Marcos, A. 2007. Moderate alcohol consumption and the immune system: A review. *British Journal of Nutrition*, 98 (SUPPL. 1). Available from: <https://doi.org/10.1017/S0007114507838049> [Accessed 5 May 2021].
- Salgaço, M.K., Oliveira, L.G.S., Costa, G.N., Bianchi, F., Sivieri, K. 2019. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103 (23–24), pp.9229–9238. Applied Microbiology and Biotechnology. Available from:

<https://doi.org/10.1007/s00253-019-10156-y> [Accessed 16 December 2021].

- Santacroce, L., Inchingolo, F., Topi, S., Del, R., Di, M., Alexandros, I., Montagnani, M. 2020. Potential beneficial role of probiotics on the outcome of COVID-19 patients : An evolving perspective. (January). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.040> [Accessed 13 July 2021].
- Sarvasti, D. 2020. Pengaruh Gender dan Manifestasi Kardiovaskular Pada COVID-19. *Indonesian Journal of Cardiology*, 41 (2). Available from: <https://doi.org/10.30701/ijc.1004> [Accessed 5 May 2021].
- Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A.W., K, M.S., Setiyohadi, B., Syam, A.F. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Interna Publishing.
- Setiawan, M. 2012. *Pre-Diabetes Dan Peran HbA1C Dalam Skrining Dan Diagnosis Awal Diabetes Melitus*. *Saintika Medika*, . Available from: <https://doi.org/10.22219/sm.v7i1.1087> [Accessed 1 February 2021].
- Shereen, M.A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., Siddique, R. 2020. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, pp.91–98. [Online]. Cairo University. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005> [Accessed 10 January 2021].
- Sheth, J., Shah, A., Sheth, F., Trivedi, S., Nabar, N., Shah, N., Thakor, P., Vaidya, R. 2015. The association of dyslipidemia and obesity with glycated hemoglobin. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 1 (1), pp.1–7. [Online]. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40842-015-0004-6> [Accessed 26 January 2022].
- Society, B. 2020. The ageing immune system and COVID-19. *The ageing immune system and COVID-19*, (November). Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-43365-3> [Accessed 28 October 2021].
- Soelistijo, S.A., Lindarto, D., Decroli, E., Permana, H., Sucipto, K.W., Kusnadi, Y., Budiman., Ikhsan, R. 2019. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019. *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*, pp.1–117. [Online]. Available from: <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2020/07/Pedoman-Pengelolaan-DM-Tipe-2-Dewasa-di-Indonesia-eBook-PDF-1.pdf> [Accessed 31 January 2021].
- Susanto, J.P. 2015. CONTINUING DEVELOPMENT PROFESSIONAL CONTINUING DEVELOPMENT Konsep Baru Renin Angiotensin System (RAS). 42 (2), pp.102–105. [Accessed 27 April 2021].
- Susilo, A., Rumende, C.M., Pitoyo, C.W., Santoso, W.D., Yulianti, M., Sinto, R.,

- Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E.J., Khie, L., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksun, M., Annisa, F., Jasirwan, O.M., Yuniastuti, E., Penanganan, T., New, I., Pinere, R.D., Cipto, R. 2020. Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019 : Review of Current Literatures. 7 (1), pp.45–67. [Accessed 28 April 2021].
- Vijayam, B., Balaji, M.S., Balaji, T., Veerasamy, S., Devaraj, S. 2021. Predicting the Coronavirus Disease 2019 Severity in Patients with Diabetes using Hemoglobin A1c. 9 (2), pp.2019–2022. [Accessed 22 July 2021].
- Wang, J., Meng, W. 2020. COVID-19 and diabetes: The contributions of hyperglycemia. *Journal of Molecular Cell Biology*, 12 (12), pp.958–962. Available from: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa054> [Accessed 26 June 2021].
- Wang, Z., Du, Z., Zhu, F. 2020. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 164, pp.1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108214> [Accessed 13 February 2021].
- Wei, S., Mortensen, M.S., Stokholm, J., Brednrod, A.D., Thorsen, J., Rasmussen, M.A., Trivedi, U., Bisgaard, H., Sørensen, S.J. 2018. Short- and long-term impacts of azithromycin treatment on the gut microbiota in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *EBioMedicine*, 38, pp.265–272. [Online]. The Authors. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.035> [Accessed 28 January 2022].
- WHO. 2020a. Clinical Management of COVID-19. [Online]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1> [Accessed 2 June 2021].
- WHO. 2020b. *Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic*. [Online]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [Accessed 2 June 2021].
- WHO. 2020c. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. p.undefined-undefined. [Online]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> [Accessed 2 June 2021].
- WHO. 2020d. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. pp.20–26. [Online]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [Accessed 2 June 2021].

- Yan, Y., Yang, Y., Wang, F., Ren, H., Zhang, S., Shi, X., Yu, X., Dong, K. 2020. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343> [Accessed 30 January 2021].
- Yang, J.K., Lin, S.S., Ji, X.J., Guo, L.M. 2010. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica*, 47 (3), pp.193–199. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4> [Accessed 12 February 2021].
- Yuki, K., Fujiogi, M., Koutsogiannaki, S. 2020. *COVID-19 pathophysiology: A review. Clinical Immunology*. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427> [Accessed 28 April 2021].
- Zhang, D., Li, S., Wang, N., Tan, H.Y., Zhang, Z. Feng, Y. 2020. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases. *Frontiers in Microbiology*, 11 (February), pp.1–14. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00301> [Accessed 9 February 2022].
- Zhou, W., Ye, S., Wang, W., Li, S., Hu, Q. 2020. Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia. *Journal of Diabetes Research*. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/3918723> [Accessed 27 March 2021].

