

6-30-2022

The Association between Type 2 Diabetes Mellitus and The Outcome of COVID-19 Patients at Sanglah Hospital in 2020-2022

Putu Sayakumara Upadhana

Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

I Gede Gita Sastrawan

Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

I Gita Dewi Rahmautami

Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

Merry Merry

Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

Ni Putu Kostarika Melia Daradila

Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

See next page for additional authors

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>

Recommended Citation

Upadhana, Putu Sayakumara; Sastrawan, I Gede Gita; Rahmautami, I Gita Dewi; Merry, Merry; Daradila, Ni Putu Kostarika Melia; Sutanto, Derian Adiguna; Pertiwi Manuaba, Ida Ayu Santhi; Hartadi, Putu Ardy; Ratna Kinasih, Komang Vika Nariswari; and Sudarmika, Putu (2022) "The Association between Type 2 Diabetes Mellitus and The Outcome of COVID-19 Patients at Sanglah Hospital in 2020-2022," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: No. 2, Article 5.

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss2/5>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

The Association between Type 2 Diabetes Mellitus and The Outcome of COVID-19 Patients at Sanglah Hospital in 2020-2022

Authors

Putu Sayakumara Upadhana, I Gede Gita Sastrawan, I Gita Dewi Rahmautami, Merry Merry, Ni Putu Kostarika Melia Daradila, Derian Adiguna Sutanto, Ida Ayu Santhi Pertiwi Manuaba, Putu Ardy Hartadi, Komang Vika Nariswari Ratna Kinasih, and Putu Sudarmika

Hubungan antara Diabetes Melitus Tipe 2 terhadap Luaran Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Sanglah pada Tahun 2020-2022

The Association between Type 2 Diabetes Mellitus and The Outcome of COVID-19 Patients at Sanglah Hospital in 2020-2022

Putu Satyakumara Upadhana¹, I Gede Gita Sastrawan¹, I G A Gita Dewi Rahmautami¹, Merry¹, Ni Putu Kostarika Melia Daradila¹, Derian Adiguna Sutanto¹, Ida Ayu Santhi Pertiwi Manuaba¹, Putu Ardy Hartadi¹, Komang Vika Nariswari Ratna Kinasih¹, Putu Sudarmika², I Made Siswadi Semadi³, I Ketut Agus Somia⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

²Research and Development RSUP Sanglah Denpasar, Bali

³Divisi Endokrin dan Metabolik, Departemen/KSM Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

⁴Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen/KSM Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Korespondensi:

I Ketut Agus Somia. Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen/KSM Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali. Email: agus.somia@unud.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan. Pasien COVID-19 dengan diabetes melitus (DM) tipe 2 memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi hubungan antara DM tipe 2 dengan berbagai luaran pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Sanglah Denpasar, Bali.

Metode. Sebuah penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* dilakukan pada pasien COVID-19 dengan dan tanpa komorbid DM tipe 2. Data yang digunakan adalah data sekunder dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSUP Sanglah mulai tanggal 1 Agustus 2020 sampai dengan 28 Februari 2022 dengan menggunakan teknik *total sampling*.

Hasil. Terdapat 1.056 pasien yang terlibat dalam penelitian ini. Pasien didominasi oleh kelompok laki-laki ($n=571$; 54,1%), dengan median usia 59 tahun. Sebagian besar pasien dikategorikan sebagai COVID-19 berat ($n=641$; 60,7%) dan sebanyak 275 pasien menderita DM tipe 2 (26,0%). Analisis bivariat menunjukkan hubungan yang signifikan pada DM tipe 2 dengan mortalitas ($PR=1,422$; $IK95\%=1,162-1,742$; $p=0,001$), COVID-19 derajat berat ($PR=1,726$; $IK95\%=1,365-2,184$; $p<0,001$), penggunaan ventilator ($PR=1,334$; $IK95\%=1,093-1,791$; $p=0,045$), dan durasi rawat inap yang lebih panjang ($PR=1,340$; $IK95\%=1,083-1,658$; $p=0,006$). Analisis multivariat regresi logistik ganda menunjukkan hubungan yang signifikan antara DM tipe 2 dengan mortalitas ($PR=1,536$; $IK95\%=1,110-2,125$; $p=0,010$), COVID-19 derajat berat ($PR=1,704$; $IK95\%=1,233-2,356$; $p<0,001$), serta durasi rawat inap yang lebih lama ($PR=1,615$; $IK95\%=1,191-2,190$; $p=0,002$).

Kesimpulan. Pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 memiliki hubungan yang signifikan terhadap mortalitas, COVID-19 derajat berat, serta durasi rawat inap yang lebih panjang.

Kata Kunci: COVID-19, diabetes melitus tipe 2, komorbid, luaran COVID-19

ABSTRACT

Introduction. People with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are at a higher risk of mortality from COVID-19. This study aimed to identify the relationship between T2DM and the outcome of COVID-19 patients in Sanglah Hospital Denpasar, Bali.

Methods. An observational analytic study with a cross-sectional approach was conducted among COVID-19 patients. We used secondary data from the records of confirmed COVID-19 patients who were treated at Sanglah Hospital on 1 August 2020 – 28 February 2022. Sample were selected with total sampling technique.

Results. There were 1,056 patients involved in this study. Most of the patients were male ($n=571$; 54.1%), with a median age of 59 years old. Most of the patients were categorized as severe COVID-19 ($n=641$; 60.7%). A total of 275 patients had T2DM (26.0%). Chi-square analysis showed a significant association of T2DM with mortality ($PR=1.422$; $95\%CI=1.162-1.742$; $p=0.001$), severe COVID-19 ($PR=1.726$; $95\%CI=1.365-2.184$; $p<0.001$), ventilator usage ($PR=1.334$; $95\%CI=1.093-1.791$; $p=0.045$), and longer hospitalization duration ($PR=1.340$; $95\%CI=1.083-1.658$; $p=0.006$) with T2DM. Logistic regression analysis showed significant association of T2DM with mortality ($PR=1.536$; $95\%CI=1.110-2.125$; $p=0.010$), severe COVID-19 ($PR=1.704$; $95\%CI=1.233-2.356$; $p<0.001$), and longer hospitalization duration ($PR=1.615$; $95\%CI=1.191-2.190$; $p=0.002$).

Conclusion. There is a significant association between T2DM with mortality risk, severe COVID-19, and longer hospitalization duration in COVID-19 patients.

Keywords: Comorbidity, COVID-19, COVID-19 outcome, type 2 diabetes mellitus

PENDAHULUAN

Infeksi *Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) menimbulkan masalah kesehatan di seluruh dunia sejak Desember 2019. Secara global, per 1 Oktober 2021 *World Health Organization* (WHO) melaporkan sebanyak 233.503.524 kasus *Coronavirus 2019* (COVID-19) terkonfirmasi dengan total 4.777.503. Di Indonesia sendiri, per 28 September 2021 telah dilaporkan 4.211.460 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan total 141.709 kematian.^{1,2}

Terdapat beberapa faktor terkait dengan risiko kematian akibat COVID-19 yang lebih tinggi, termasuk jenis kelamin laki-laki, peningkatan usia, hipertensi, diabetes melitus, obesitas, penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronik, dan kanker. Diabetes melitus dikaitkan dengan peningkatan risiko dan keparahan pasien COVID-19. Pasien COVID-19 dengan diabetes melitus (DM) tipe 2 memiliki tingkat derajat penyakit yang parah, peningkatan masuk ICU, dan penggunaan ventilasi. Diabetes melitus tipe 2 berhubungan dengan peningkatan risiko dan derajat penyakit COVID-19 yang lebih berat. Terdapat beberapa mekanisme yang menjelaskan mengenai hubungan DM tipe 2 dengan COVID-19. Kadar gula darah tinggi dapat menghambat proses imunitas pada tubuh dan meningkatkan replikasi SARS-CoV-2. Terdapat pula peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan pelepasan sitokin pro-inflamasi yang lebih besar pada individu diabetes daripada orang sehat, dan memperburuk hasil infeksi SARS-CoV-2 pada penderita diabetes.^{1,2}

Suatu penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa komorbid DM tipe 2 memiliki hubungan signifikan dengan risiko mortalitas pada pasien COVID-19.³ Hingga saat ini, masih belum terdapat penelitian mengenai dampak DM tipe 2 terhadap pasien COVID-19 di masyarakat Bali, khususnya di RSUP Sanglah Denpasar sebagai rumah sakit rujukan COVID-19 di provinsi Bali. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi hubungan antara DM tipe 2 terhadap luaran pasien COVID-19 di Rumah Sakit Sanglah pada tahun 2020-2022. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu referensi bagi penelitian selanjutnya yang dapat memberikan gambaran yang representatif dalam menilai tingkat mortalitas dan morbiditas pasien COVID-19 dengan DM tipe 2.

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang analitik observasional dengan metode *total sampling*.

Sampel minimal dalam penelitian ini adalah sebanyak 292 sampel dengan menggunakan populasi pasien COVID-19 dengan dan tanpa DM tipe 2.

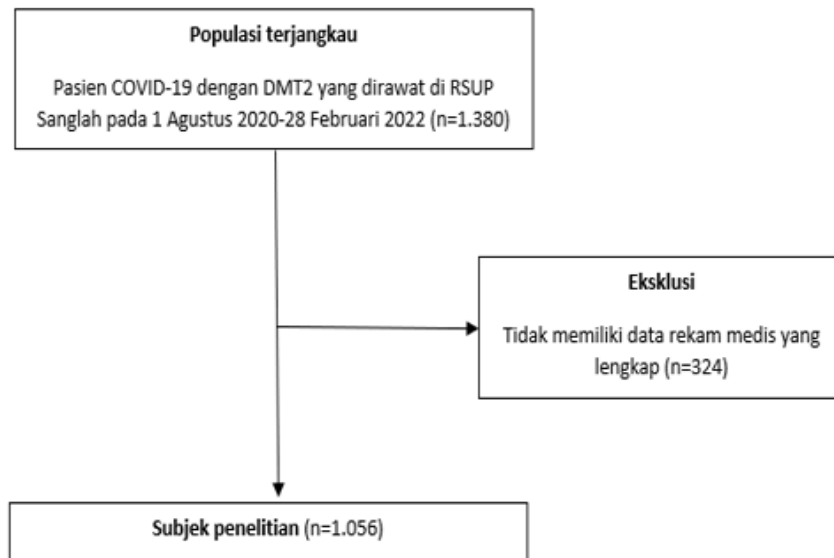
Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar pada 1 Agustus 2020 hingga 28 Februari 2022. Kriteria inklusi subjek adalah pasien terkonfirmasi COVID-19, menjalani perawatan di RSUP Sanglah pada 1 Mei 2021 hingga 28 Februari 2022, dan memiliki data rekam medis lengkap. Sedangkan, pasien *suspect* dan *probable* COVID-19 dieksklusi dari penelitian ini.

Konfirmasi COVID-19 berdasarkan pada hasil positif pada pemeriksaan swab nasofaring RT-PCR untuk COVID-19. Komorbid DM tipe 2 beserta penyakit lainnya pada pasien didapatkan berdasarkan diagnosis yang telah ditegakkan oleh dokter dan telah tercatat di dalam rekam medis pasien selama pasien mendapatkan perawatan di RSUP Sanglah Denpasar. Luaran yang diteliti pada penelitian ini adalah mortalitas, COVID-19 dengan derajat berat, penggunaan ventilator, syok sepsis, dan lama rawat inap. Penentuan derajat COVID-19 didasarkan pada hasil pemeriksaan dan diagnosis yang telah dilakukan oleh dokter serta tercatat di dalam rekam medis pasien.

Analisis univariat dilakukan untuk mengidentifikasi karakteristik dasar pasien, sedangkan analisis *Mann-Whitney* dilakukan untuk mengetahui perbedaan hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien dengan dan tanpa DM tipe 2. Data numerik pada penelitian yang berdistribusi tidak normal disajikan dalam bentuk median dan rentang interkuartil (IRK). Kemudian, dilakukan analisis bivariat *chi-square* untuk mengetahui hubung DM tipe 2 terhadap berbagai luaran pada pasien COVID-19. Pada berbagai luaran dengan nilai $p < 0,25$, maka dilanjutkan dengan analisis multivariat regresi logistik ganda. Variabel dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan oleh Komisi Etik Penelitian RSUP Sanglah dengan nomor 1839/UN14.2.2.VII/LT/2020.

HASIL

Terdapat 1.056 pasien yang terlibat dalam penelitian ini. **Tabel 1** menunjukkan karakteristik dasar pada pasien. Sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki ($n=571$; 54,1%) dengan median usia 58 tahun. Sebagian besar pasien tergolong ke dalam tipe COVID-19 berat ($n=638$;



Gambar 1. Alur pemilihan subjek penelitian

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	Pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 (N=275)	Pasien COVID-19 tanpa DM tipe 2 (N=781)
Karakteristik sosiodemografis		
Usia (tahun), median (rentang)	60 (23-91)	56 (22-99)
Jenis kelamin, n (%)		
Laki-laki	152 (55,2)	419 (53,6)
Perempuan	123 (44,7)	362 (46,3)
Luaran pada pasien, n (%)		
Mortalitas	118 (42,9)	242 (30,9)
Syok sepsis	52 (18,9)	128 (16,3)
Penggunaan ventilator	36 (13,1)	68 (8,7)
Lama rawat inap lebih panjang (>6 hari)	175 (63,6)	414 (53,0)
COVID-19 derajat berat	202 (73,4)	436 (55,8)
Komorbiditas, n (%)		
Transaminitis	123 (44,7)	364 (46,6)
Hipertensi	107 (38,9)	178 (22,7)
Penyakit ginjal	110 (40,0)	221 (28,2)
Penyakit saluran pencernaan	32 (11,6)	137 (17,5)
Stroke	28 (10,1)	39 (4,9)
Keganasan	11 (4,0)	94 (12,0)
Penyakit kardiovaskular	88 (32,0)	144 (18,4)
Gambaran <i>rontgen</i> toraks, n (%)		
Aortasklerosis	101 (36,7)	209 (26,7)
Efusi pleura	27 (9,8)	120 (15,3)
Pembesaran jantung	81 (29,4)	188 (24,0)
Edema paru	6 (2,1)	36 (4,6)
Pengobatan, n (%)		
Antibiotik	163 (59,2)	478 (61,2)
Antiinflamasi	225 (81,8)	569 (72,8)
Antivirus	195 (70,9)	504 (64,5)
Antifungal	13 (4,7)	35 (4,4)

DM tipe 2=diabetes melitus tipe 2

60,4%). Komorbid lainnya yang paling banyak dijumpai pada pasien adalah penyakit ginjal (n=338; 32,0%) dan penyakit kardiovaskular (n=240; 22,7%). Prevalensi mortalitas pada pasien adalah sebesar 34,1% (n=360). Gambaran *rontgen* toraks yang paling banyak ditemukan pada pasien adalah aortasklerosis (n=314; 29,7%) dan pembesaran jantung (n=273; 25,9%). Median lama rawat inap pada pasien adalah 6 hari.

Perbedaan hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien yang dikelompokkan berdasarkan ada/tidaknya komorbid DM tipe 2 ditunjukkan pada **Tabel 2**. Ditemukan perbedaan yang signifikan pada kadar *blood urea nitrogen* (BUN) (21,2 vs. 16,13 g/dL; p<0,001), kreatinin serum (1,10 vs. 0,90 mg/dL; p<0,001), *platelet-to-lymphocyte ratio* (231,75 vs. 214,20 mg/dL; p=0,044), dan *C-reactive protein* (86,40 vs. 58,15 ng/mL; p=0,002) pada pasien

Tabel 2. Perbedaan hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien COVID-19 dengan dan tanpa DM tipe 2

Variabel	Dengan komorbid DM tipe 2 (N=275), median (RIK)	Tanpa komorbid DM tipe 2 (N=781), median (RIK)	Nilai P
WBC (x10 ³ /uL)	10,51 (6,92)	9,75 (7,41)	0,342
Netrofil (x10 ³ /uL)	8,61 (7,83)	8,12 (7,74)	0,349
Limfosit (x10 ³ /uL)	1,07 (0,81)	1,07 (1,05)	0,555
Monosit (x10 ³ /uL)	0,63 (0,42)	0,62 (0,57)	0,930
Platelet (x10 ³ /uL)	252,00 (176,00)	239,00 (148,65)	0,030*
Rasio AST/ALT	1,38 (0,91)	1,54 (0,98)	0,014*
AST (U/L)	40,50 (36,20)	40,65 (46,50)	0,776
ALT (U/L)	27,69 (29,17)	27,40 (32,42)	0,830
BUN (mg/dL)	21,20 (29,13)	16,13 (23,83)	<0,001*
SC (mg/dL)	1,10 (1,70)	0,90 (0,90)	<0,001*
GFR	60,16 (65,51)	80,00 (62,17)	0,000*
NLR	7,51 (11,31)	7,22 (9,62)	0,164
PLR	231,75 (238,30)	214,20 (259,40)	0,044*
Natrium (mmol/L)	131,00 (128,00)	133,00 (130,00)	<0,001*
Kalium (mmol/L)	3,87 (3,60)	3,70 (3,65)	0,005*
CRP	86,40 (109,36)	58,15 (110,94)	0,002*
Prokalsitonin	0,35 (1,04)	0,34 (1,74)	0,981
D-dimer	1,52 (2,62)	1,38 (2,22)	0,224

*Signifikan secara statistik (p-value <0,05); DM tipe 2=diabetes melitus tipe 2; RIK=rentang interkuartil; WBC=white blood cells; AST=aspartate transaminase; ALT=alanine transaminase; BUN=blood urea nitrogen; SC=serum creatinine; GFR=glomerulus filtration rate; NLR=neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR=platelet-to-lymphocyte ratio; CRP=C-reactive protein.

Tabel 3. Analisis multivariat DM tipe 2 terhadap berbagai luaran pada pasien COVID-19

Luaran pada pasien	Analisis bivariat		Analisis multivariat	
	PR (IK95%)	P	PR (IK95%)	P
Mortalitas	1,422 (1,162-1,742)	0,001*	1,536 (1,110-2,125)	0,010
Syok sepsis	1,115 (0,862-1,444)	0,412	-	-
COVID-19 derajat berat	1,726 (1,365-2,184)	<0,001*	1,704 (1,233-2,356)	<0,001
Penggunaan ventilator	1,334 (1,093-1,791)	0,045*	1,152 (0,731-1,816)	0,541
Lama rawat inap lebih panjang (>6 hari)	1,340 (1,083-1,658)	0,006*	1,615 (1,191-2,190)	0,002

*Variabel dengan nilai P <0,25 dan dimasukkan ke dalam analisis multivariat regresi logistik ganda

Tabel 4. Hubungan DM tipe 2 dengan berbagai komorbid lainnya terhadap luaran pasien COVID-19

Komorbid	Luaran (nilai p)			
	Mortalitas	Lama rawat inap lebih panjang	COVID-19 derajat berat	Penggunaan ventilator
DM tipe 2 dengan transaminitis	<0,001*	0,809	<0,001*	0,353
DM tipe 2 dengan penyakit ginjal	<0,001*	0,980	0,002*	0,396
DM tipe 2 dengan sepsis	<0,001*	0,286	0,003*	0,128
DM tipe 2 dengan hipertensi	0,036*	0,026*	0,002*	0,192
DM tipe 2 dengan stroke	0,026*	0,499	0,116	0,659
DM tipe 2 dengan penyakit saluran cerna	0,232	0,717	0,189	0,517
DM tipe 2 dengan penyakit kardiovaskular	0,456	0,045*	0,029*	0,825

*signifikan secara statistik (nilai p <0,05); DM tipe 2=diabetes melitus tipe 2

dengan komorbid DM tipe 2.

Tabel 3 merupakan rangkuman hasil analisis hubungan DM tipe 2 terhadap berbagai luaran pasien COVID-19. Analisis bivariat menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 memiliki hubungan yang signifikan terhadap mortalitas ($p=0,001$), COVID-19 derajat berat ($p<0,001$), penggunaan ventilator ($p=0,045$), dan lama rawat yang lebih panjang ($p=0,006$). Kemudian dilakukan analisis multivariat regresi logistik ganda dan didapatkan bahwa DM tipe 2 memiliki hubungan yang signifikan terhadap mortalitas ($p=0,010$), COVID-19 derajat berat ($p=0,001$), dan lama rawat inap yang lebih panjang ($p=0,002$) pada pasien COVID-19.

Tabel 4 menunjukkan hasil analisis hubungan DM tipe 2 dengan berbagai komorbid lainnya terhadap luaran pada pasien COVID-19. Pasien COVID-19 dengan komorbid DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskular memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian lama rawat inap yang lebih panjang ($p=0,045$) dan COVID-19 dengan derajat berat ($p=0,029$). Selain itu, pasien COVID-19 dengan komorbid DM tipe 2 dan penyakit ginjal juga memiliki hubungan yang signifikan terhadap mortalitas ($p<0,001$) dan COVID-19 dengan derajat berat ($p<0,001$)

DISKUSI

Pada penelitian ini ditemukan bahwa pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 memiliki luaran yang buruk, seperti mortalitas ($p=0,010$), COVID-19 dengan derajat berat ($p<0,001$), serta durasi rawat inap yang lebih panjang ($p=0,002$) jika dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa DM tipe 2. Hubungan DM tipe 2 dengan komorbid lainnya seperti penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal, juga menunjukkan luaran pada pasien COVID-19 yang buruk.

Ketidakseimbangan respons imun yang diakibatkan oleh DM tipe 2 mengakibatkan terjadinya disregulasi modulator imun. Disregulasi imunologis pada pasien DM tipe 2 juga merupakan faktor risiko infeksi SARS-CoV-2 dengan derajat berat. Kondisi DM tipe 2 menyebabkan penurunan jumlah sel T CD3+, yang dapat memengaruhi imunitas adaptif dan inflamasi kronis pada pasien COVID-19. Pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 memiliki limfosit T yang rendah, seperti kadar CD3, CD4, dan CD8. Selain itu, DM tipe 2 menghambat proses fagositosis neutrofil, kemotaksis, dan penghancuran mikroba intraseluler. Hal ini mengakibatkan terjadinya defisiensi dalam imunitas adaptif dan keterlambatan dalam aktivasi imunitas yang diperantarai sel Th1, sehingga DM tipe 2 menyebabkan luaran yang lebih buruk pada pasien terinfeksi SARS-CoV-2.¹

Penelitian ini menunjukkan bahwa subjek didominasi oleh laki-laki dengan total rentang usia 22-99 tahun. Pada awal wabah SARS-CoV-2, tercatat bahwa orang yang lebih tua menyumbang jumlah yang tidak proporsional dari kasus berat dan kematian akibat COVID-19 dan diperkuat oleh beberapa studi epidemiologi dan observasional.^{1,2} Usia lanjut dianggap sebagai faktor risiko utama komplikasi COVID-19. Diduga bahwa penuaan kekebalan menjadi penentu utama hasil pada infeksi SARS-CoV-2, sehingga tidak mengherankan jika orang lanjut usia dengan kelainan yang mendasarinya seperti hipertensi dan penyakit kardiovaskular lainnya, asma, diabetes, dan defisiensi imun berada pada risiko morbiditas tertinggi karena COVID-19.³⁻⁶ Meskipun banyak penelitian yang membahas perbedaan jenis kelamin pada COVID-19, sangat sedikit laporan yang menganalisis penyebab dasar dari perbedaan tersebut pada COVID-19.^{7,8} Diketahui bahwa perempuan memiliki peningkatan resistensi terhadap virus, bakteri, jamur, dan organisme parasit daripada laki-laki dan kurang rentan terhadap infeksi mikroba karena respons imun bawaan yang lebih tinggi daripada laki-laki.⁹ Penelitian meta-analisis pada 77.932 pasien menyimpulkan bahwa morbiditas, keparahan, dan kematian laki-laki akibat COVID-19 secara signifikan lebih tinggi daripada perempuan.¹⁰ Kasus pertama COVID-19 yang terjadi di China menunjukkan adanya perbedaan gender dan penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa laki-laki dua kali lebih mungkin meninggal karena COVID-19 daripada perempuan.¹¹ Studi lain pada 799 pasien di Rumah Sakit Tongji di Wuhan, China menyebutkan bahwa dari 113 kematian akibat COVID-19, sebanyak 73% di antaranya adalah laki-laki. Namun, hipotesis penelitian tersebut yaitu bahwa perbedaan disebabkan oleh peningkatan prevalensi penyakit kardipulmonar dan merokok pada laki-laki. Laporan terbaru dari inisiatif penelitian *Global Health* dari beberapa negara juga menunjukkan peningkatan kematian pada laki-laki akibat COVID-19.¹¹

Pada penelitian ini didapatkan bahwa CRP lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2. Selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Koh, dkk.¹² dan Atmaja, dkk.¹³ bahwa CRP merupakan protein homopentamerik penanda inflamasi akut yang berhubungan dengan DM tipe 2 dan COVID-19. Diabetes itu sendiri menggambarkan inflamasi kronis yang ditandai dengan peningkatan CRP. Hiperglikemia kronis meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi dan prooksidatif yang dapat memperburuk kondisi kritis. Selain itu, CRP juga diketahui meningkat pada pasien COVID-19. Pada pasien DM tipe 2, terjadi respon imun yang berlebihan pada COVID-19, ditambah dengan kondisi inflamasi yang sudah terjadi sebelumnya.

Hubungan patogen antara DM tipe 2 dengan COVID-19 dapat dijelaskan melalui mekanisme disfungsi kekebalan, penurunan klirens virus, dan peningkatan inflamasi. Sehingga, CRP serum cenderung lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 dibandingkan dengan tanpa DM tipe 2.^{12,13}

Nilai GFR ditemukan lebih rendah pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2. Selaras dengan penelitian di Thailand yang mendapatkan sebanyak 40% pasien dengan DM tipe 2 memiliki GFR <60mL/min/1,73m² dan faktor risiko DM tipe 2 berkaitan dengan peningkatan risiko dari kerusakan GFR.¹⁴ Menurut Sugondo, dkk.¹⁵ hiperglikemia dapat menyebabkan glikosilasi protein yang mengaktifasi sitokin *transforming growth factor-beta* (TGF- β). Kondisi ini memicu hiperfiltrasi glikoprotein pada mesangium glomerulus dan menghasilkan ROS, sehingga mengaktifasi PKC dan jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Hal ini menyebabkan glomerosklerosis, peningkatan tekanan intrarenal, peningkatan permeabilitas intravaskular, proteinuria, dan penurunan eGFR yang akan menimbulkan nefropati diabetika.¹⁴ Selain itu, korelasi antara penerima terapi dialisis dapat menurunkan kadar HbA1c yang dikaitkan dengan penurunan GFR.^{14,15} Namun, beberapa penelitian menyebutkan bahwa terdapat korelasi yang lebih buruk dan tingkat keparahan infeksi SARS-CoV-2 lebih tinggi pada pasien dengan komorbid DM tipe 2. *End-stage renal disease* (ESRD) pada hemodialisis kronis dikaitkan dengan mortalitas jangka pendek yang lebih tinggi, evolusi klinis yang lebih buruk seperti memerlukan ventilasi mekanik, rawat inap berkepanjangan, dan komplikasi.^{15,16}

Pada penelitian ini angka mortalitas pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM tipe 2 menunjukkan hasil yang bermakna ($p=0,010$). Virus COVID-19 menarik perhatian dunia sebagai penyakit kegawatdaruratan medis yang memiliki angka mortalitas tinggi. Angka kasus dan mortalitas oleh penyakit ini telah mencapai 11.000.000 kasus dan 404.396 kematian secara global.¹⁷ Hasil serupa juga disebutkan pada studi oleh Sousa, dkk.¹⁸ yang menemukan bahwa angka mortalitas pasien COVID-19 dengan diabetes ditemukan sejumlah 49,1% ($p=0,001$).

Pada beberapa penelitian sebelumnya, dilaporkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM tipe 2 cenderung lebih sering dikaitkan dengan mortalitas yang lebih tinggi. Studi meta-analisis oleh Han, dkk.¹⁹ menyebutkan bahwa terdapat karakteristik sistem imun yang berbeda pada pasien COVID-19 dengan diabetes yang menjadi salah satu faktor penyebab angka mortalitas yang tinggi. Salah satunya yaitu terjadi peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi yang nyata pada pasien diabetes dengan disertainya penurunan rasio sitokin T-Helper tipe 1

(Th1), T-Helper tipe 2 (Th2), jumlah sel T CD4+, sel T CD8+, dan sel *natural killer* (NK). Memiliki peran yang berbeda dari segi mekanisme imunopatologi, sitokin pro-inflamasi Th1 (IL-1 β , IL-2R, TNF- α) berperan sebagai stimulator terbentuknya makrofag pada sistem imun seluler. Namun, pada sitokin pro-inflamasi Th2 (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) cenderung akan melawan reaksi inflamasi dengan meningkatkan respons antibodi (sistem imun humoral) dan menghambat respons antivirus yang diinduksi oleh Th1. Pada kondisi normal, IFN- γ dapat menginduksi diferensiasi sel Th0 menjadi sel Th1. Sedangkan, pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2, tingkat produksi IFN- γ yang lebih rendah akan mengurangi produksi Th1, yang mengakibatkan respons antivirus oleh sel T CD4+ akan semakin melemah.¹⁹

Selain itu, DM tipe 2 merupakan kondisi inflamasi kronis yang ditandai dengan adanya gangguan metabolik multipel dan kondisi vaskular yang abnormal yang dapat memengaruhi respons imun terhadap serangan patogen. Gangguan pada sitokin dan sel T pada pasien dengan diabetes menunjukkan gambaran klinis yang cenderung lebih buruk jika dibandingkan dengan pasien tanpa adanya komorbiditas diabetes. Keadaan hiperglikemia dan resistensi insulin juga disebutkan dapat meningkatkan sintesis produk akhir glikosilasi, sitokin pro-inflamasi, stres oksidatif, dan molekul adhesi yang merupakan mekanisme dasar yang mengarah pada kecenderungan infeksi yang lebih tinggi dengan gambaran klinis yang lebih buruk. Hasilnya, kondisi tersebut dapat meningkatkan angka mortalitas pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM tipe 2.^{20,21}

Pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 memiliki risiko yang lebih tinggi untuk jatuh ke kondisi yang lebih berat dan memiliki efek terapeutik yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien tanpa DM tipe 2. Pada beberapa penelitian, komorbiditas penyakit DM tipe 2 cukup sering dikaitkan dengan luaran penyakit COVID-19 yang berat. Studi oleh Wang, dkk.²² mengungkapkan adanya penebalan epitel alveolus lapisan basal kapiler paru dan mikroangiopati paru pada hasil autopsi yang dilakukan pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM tipe 2. Pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 juga disebutkan sering mengalami penurunan fungsi paru yang signifikan yang menyebabkan rentan jatuh ke kondisi gagal napas. Telah ditemukan juga faktor inflamasi seperti interleukin-1 (IL-1) dan 8 isoprostaglandin F₂ α (8-iso-PGF₂ α) sebagai indikator stres oksidatif manusia yang secara signifikan lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 dibandingkan dengan pasien tanpa DM tipe 2.²²

Kondisi diabetes dapat menyebabkan kerusakan

fungsi dari makrofag dan limfosit sehingga individu menjadi lebih rentan terhadap infeksi. Secara umum, penyakit kronis seperti diabetes memiliki karakteristik seperti disfungsi endotel yang menyebabkan gangguan pada mekanisme sistem imun. Pada saat terjadi infeksi virus yang berat seperti COVID-19 pada pasien DM tipe 2, hal ini akan menimbulkan produksi sitokin yang berlebihan yang berkorelasi dengan konversi T-helper tipe 1 (Th1) menjadi T-helper tipe 2 (Th2). Hal ini disebabkan oleh penyakit metabolik seperti diabetes yang akan menciptakan presentasi virus yang lebih kuat pada pasien diabetes, sehingga cenderung akan menimbulkan spektrum klinis yang lebih berat.²²

Hasil pada penelitian ini mendapati bahwa terdapat hasil yang bermakna ($p=0,002$) pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM Tipe 2 terkait dengan durasi rawat inap yang lebih panjang (lebih dari 6 hari). Hasil ini serupa dengan studi komparatif oleh Soliman, dkk.²³ yang menerangkan bahwa terdapat hasil yang signifikan lebih tinggi pada penderita COVID-19 dengan komorbiditas DM tipe 2 yang memiliki durasi rawat inap di rumah sakit yang lebih lama dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa komorbiditas DM tipe 2. Pasien diabetes memiliki respons inflamasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non-diabetes seperti yang ditunjukkan oleh tingkat CRP (*C-reactive protein*) dan ANC (*absolute neutrophilic count*) yang lebih tinggi secara signifikan disertai dengan jumlah limfosit yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien non-diabetes.²³ Tingkat CRP berkorelasi secara signifikan dengan durasi rawat inap di rumah sakit dan durasi penggunaan suplementasi oksigen. Faktanya, diabetes yang tidak terkontrol dengan baik sering dikaitkan dengan respons proliferasi limfosit yang terhambat terhadap berbagai jenis stimulasi. Hal ini dapat menjelaskan jumlah limfosit yang lebih rendah pada beberapa pasien COVID-19 dengan komorbiditas diabetes pada penelitian oleh Soliman, dkk.²³ tersebut. Kondisi diabetes yang tidak terkontrol juga dapat menyebabkan gangguan fungsi monosit/makrofag dan neutrofil sehingga mekanisme imunitas untuk melawan patogen COVID-19 akan memburuk yang menyebabkan diperlukannya perawatan yang lebih lama pada pasien diabetes dibandingkan dengan pasien non diabetes.²⁴

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa DM tipe 2 dengan transaminitis memiliki hubungan yang signifikan terhadap mortalitas pada pasien COVID-19. Penelitian lain yang mempelajari hubungan antara kematian dan adanya transaminitis, menunjukkan bahwa pasien dengan transaminitis memiliki kemungkinan 2,9 kali lebih tinggi mengalami kematian dibandingkan yang tidak mengalami

transaminitis.²⁵ Terdapat studi kohort yang menunjukkan bahwa pasien yang memiliki nilai *alanine transaminase* (ALT) yang tinggi mengalami *severe liver injury* dan memiliki perjalanan klinis yang lebih buruk, seperti perawatan ICU, intubasi, *renal replacement therapy*, hingga kematian.²⁶ Kerusakan hepar pada pasien dengan COVID 19 dapat disebabkan oleh berbagai mekanisme. *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) merupakan reseptor spesifik terhadap SARS-CoV-2 yang masuk ke dalam sel. Ekspresi reseptor ACE2 tidak hanya pada saluran pencernaan namun juga pada kolangiosit hepatik dan sel epitel bilier, yang diimplikasikan sebagai lokasi *entry* dan replikasi virus. SARS-CoV-2 dapat berikatan secara langsung dengan reseptor ACE2 dan mengganggu fungsi hepar normal. Kerusakan hepar diperkirakan disebabkan oleh gangguan oleh virus dan respons imun tubuh.^{27,28}

Infeksi COVID-19 memiliki hubungan erat dengan mortalitas pada pasien dengan penyakit ginjal. Pada pasien CKD dengan infeksi COVID-19, memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi. Hal ini mungkin terjadi karena pada pasien dengan CKD, kadar sitokin pro-inflamasi meningkat, dan hal ini menyebabkan peningkatan stres oksidatif yang kemudian membentuk respons imun inflamasi. Kerusakan sistem imun dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi bakteri dan virus, hal ini menjadi alasan utama peningkatan risiko peradangan paru.²⁹ Pada penelitian ini menunjukkan hal yang sejalan, yaitu pasien COVID-19 yang memiliki komorbid DM tipe 2 dengan penyakit ginjal memiliki hubungan yang signifikan terhadap tingkat mortalitas pasien. Studi lain, yang membandingkan pasien COVID-19 dengan berbagai penyakit ginjal menunjukkan angka mortalitas yang tinggi. Salah satunya yaitu sebuah studi kohort yang menemukan bahwa risiko kematian secara signifikan meningkat pada pasien COVID-19 dengan penyakit ginjal stadium akhir dan memiliki waktu rawat inap di rumah sakit yang lebih lama.³⁰

Terdapat penelitian yang menemukan bahwa pasien dengan diabetes dan penyakit kardiovaskular memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk luaran yang lebih buruk ketika terinfeksi SARS-CoV-2 dibandingkan dengan diabetes atau gagal jantung saja.³¹ Pada penelitian ini, didapatkan bahwa komorbid DM tipe 2 dengan penyakit kardiovaskular memiliki hubungan yang signifikan untuk pasien mengalami COVID-19 derajat berat. Terlebih, COVID-19 tampaknya meningkatkan risiko HFpEF yang mulai dikenali sebagai salah satu bentuk utama gagal jantung. Infeksi SARS-CoV-2 meningkatkan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 dan IL-6 yang secara langsung memengaruhi sistem pernapasan dan

miokardium.³¹

Kelebihan pada penelitian kami adalah menggambarkan berbagai karakteristik klinis pada pasien secara menyeluruh dan dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar yang merupakan pusat rujukan utama di provinsi Bali untuk kasus COVID-19. Walaupun demikian, penelitian ini masih memiliki beberapa kelemahan, antara lain hanya menggunakan sampel dari satu pusat pelayanan Kesehatan di provinsi Bali sehingga belum dapat digeneralisasi ke seluruh populasi. Selain itu, studi ini merupakan studi potong lintang sehingga tidak dapat menilai prognosis jangka panjang pada pasien COVID-19 dengan komorbid DM tipe 2.

SIMPULAN

Pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian mortalitas, COVID-19 derajat berat, dan durasi rawat inap yang lebih panjang. Dengan demikian, penatalaksanaan yang tepat terhadap komorbid DM tipe 2 diharapkan dapat mencegah mortalitas dan morbiditas pada pasien COVID-19. Penelitian selanjutnya dengan skala yang lebih besar serta dilakukan di berbagai pusat pelayanan kesehatan disarankan untuk mendapatkan hasil yang lebih representatif untuk populasi secara keseluruhan.

DAFTAR PUSTAKA

- Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-ncov) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(4):441–7.
- Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-COV-2 and COVID-19 in older adults: What we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience*. 2020;42(2):505–14.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-COV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–5.
- Guan W-jie, Ni Z-yi, Hu Y, Liang W-hua, Ou C-quan, He J-xing, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
- Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e20.
- Wenham C, Smith J, Morgan R. COVID-19: The gendered impacts of the outbreak. *Lancet*. 2020;395(10227):846–8.
- Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual dimorphism in innate immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;56(3):308–21.
- Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z-J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*. 2020;323(13):1313.
- Guan W-jie, Ni Z-yi, Hu Y, Liang W-hua, Ou C-quan, He J-xing, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
- Koh H, Moh A, Yeoh E, Lin Y, Low S, Ooi S, et al. Diabetes predicts severity of COVID-19 infection in a retrospective cohort: A mediatory role of the inflammatory biomarker C-reactive protein. *J Med Virol*. 2021;93(5):3023–32.
- Atmaja KS, Wicaksana AAGOS, Putra IWAS, Putra WWS. Hubungan konsentrasi serum C-Reactive Protein dan D-dimer dengan derajat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):680–5.
- Nata N, Rangsin R, Supasyndh O, Satirapoj B. Impaired glomerular filtration rate in type 2 diabetes mellitus subjects: a nationwide cross-sectional study in Thailand. *J Diabetes Res*. 2020;2020:6353949.
- Sugondo AT, Nuswantoro D, Notopuro PB, Ardiany D. Relationship between HbA1c levels with eGFR and blood pressure in type 2 diabetes mellitus patients at general hospital in Surabaya. *Biomol Health Sci J*. 2019;02(02):117–20.
- Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *J Bras Nefrol*. 2021;43(3):383–99.
- Mehraeen E, Karimi A, Barzegary A, Vahedi F, Afsahi A, Dadras O, et al. Predictors of mortality in patients with COVID-19—a systematic review. *Eur J Integr Med*. 2020;40:101226.
- Sousa G, Garces T, Cestari V, Florêncio R, Moreira T, Pereira M. Mortality and survival of COVID-19. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e123.
- Mahlangu T, Dlodla P, Nyambuya T, Mxinwa V, Mazibuko-Mbeje S, Cirilli I, et al. A systematic review on the functional role of Th1/Th2 cytokines in type 2 diabetes and related metabolic complications. *Cytokine*. 2020;126:154892.
- Han M, Ma K, Wang X, Yan W, Wang H, You J, et al. Immunological Characteristics in type 2 diabetes mellitus among COVID-19 patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:596518.
- Pouvreau C, Dayre A, Butkowski E, de Jong B, Jelinek H. Inflammation and oxidative stress markers in diabetes and hypertension. *J Inflamm Res*. 2018;11:61–8.
- Wang X, Liu Z, Li J, Zhang J, Tian S, Lu S, et al. Impacts of type 2 diabetes on disease severity, therapeutic effect, and mortality of patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):dgaa535.
- Soliman AT, Prabhakaran NA, Al Masalamani MS, De Sanctis V, Abu Khattab MA, Alsaud AE, et al. Prevalence, clinical manifestations, and biochemical data of type 2 diabetes mellitus versus nondiabetic symptomatic patients with COVID-19: a comparative study. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020010.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934.
- Vishnu CSK, Prateek SH, Samiran M, Kashvi G, Umair M, Anuj VS, et al. Transaminitis is an indicator of mortality in patients with COVID19: A retrospective cohort study. *World J Hepatol*. 2020;12(9):621–5.
- Meaghan MP, Luis HB, Elijah DL, Magdalena ES, Marcus RP, Elizabeth XZ, et al. Acute liver injury in COVID-19: prevalence and association with clinical outcomes in a large U.S. cohort. *Hepatology*. 2020;72(3): 811–5.
- Sarita RA, Ratha KV. Acute liver injury in COVID-19 infection: report from field hospital and COVID-19 situation update in association of Southeast Asian Nations (ASEAN). *Eur J Mol Clin Med*. 2020;7(10): 1216–8.
- Ruyi C, Jinshi Z, Yifan Z, Lin L, Yueming L, Qiang H. Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2021;53: 1625–6.
- Savas O, Kenan T, Mustafa A, Ali RO, Mehmet RA, Zeki A, Egemen C, et al. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35: 2084–7.
- Jia HN, Jamie SH, Rimda W, Mala S, Vipulbhai S, Susana H, Kenar DJ, Steven F. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98:1531–5.
- Carleigh H, Brooke L, Rajesh K, Venkata NSG. Diabetes, heart failure, and COVID-19: an update. *Front Physiol*. 2021;12:3–6.