

6-30-2022

Atherogenic Index of Plasma is Correlated with Prolonged Length of Stay in COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in RSUP Sanglah Denpasar

I Gede Gita Sastrawan

Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

Putu Satyakumara Upadhana

Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
Research and Development RSUP Sanglah Denpasar, Bali

Putu Novi Handayani

Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
Research and Development RSUP Sanglah Denpasar, Bali

Tika Rizki Nur Laela

Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
Research and Development RSUP Sanglah Denpasar, Bali

Kadek Aprilia Sukma Dewi

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>
Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
Part of the Internal Medicine Commons
Research and Development RSUP Sanglah Denpasar, Bali

Recommended Citation

See next page for additional authors

Sastrawan, I Gede Gita; Upadhana, Putu Satyakumara; Handayani, Putu Novi; Laela, Tika Rizki Nur; Dewi, Kadek Aprilia Sukma; Wiguna, I Nyoman Bayu Andika; Trisna, Cindy Gracia; Putri, Komang Anjani; Agrasidi, Komang Adya Data; and Sudarmika, Putu (2022) "Atherogenic Index of Plasma is Correlated with Prolonged Length of Stay in COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in RSUP Sanglah Denpasar," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 2, Article 6.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i2.784

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss2/6>

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.

Atherogenic Index of Plasma is Correlated with Prolonged Length of Stay in COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in RSUP Sanglah Denpasar

Authors

I Gede Gita Sastrawan, Putu Satyakumara Upadhana, Putu Novi Handayani, Tika Rizki Nur Laela, Kadek Aprilia Sukma Dewi, I Nyoman Bayu Andika Wiguna, Cindy Gracia Trisna, Komang Anjani Putri, Komang Adya Data Agrasidi, and Putu Sudarmika

Atherogenic Index of Plasma Berkorelasi dengan Prolonged Length of Stay pada Pasien COVID-19 dengan Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUP Sanglah Denpasar

Atherogenic Index of Plasma is Correlated with Prolonged Length of Stay in COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in RSUP Sanglah Denpasar

I Gede Gita Sastrawan¹, Putu Satyakumara Upadhana¹, Putu Novi Handayani¹, Tika Rizki Nur Laela¹, Kadek Aprilia Sukma Dewi¹, I Nyoman Bayu Andika Wiguna¹, Cindy Gracia Trisina¹, Komang Andjani Putri¹, Komang Adya Data Agrasidi¹, Putu Sudarmika², I Made Siswadi Semadi³, I Ketut Agus Somia⁴

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

²Research and Development RSUP Sanglah Denpasar, Bali

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

⁴Divisi Infeksi dan Penyakit Tropik, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

Korespondensi:

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

ABSTRAK

Pendahuluan. *Atherogenic index of plasma* (AIP) merupakan perhitungan logaritma rasio antara trigliserida terhadap kolesterol HDL sebagai penanda abnormalitas profil lipid. Pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas diabetes melitus (DM) tipe 2, tingginya nilai AIP berpotensi memperburuk kondisi pasien. Penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi antara AIP dengan *length of stay* (LOS) pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2.

Metode. Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan pendekatan potong lintang. Data dikumpulkan dari catatan medis *online* pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan komorbiditas DM tipe 2 yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar selama periode 1 Agustus-31 Desember 2021. Sampel yang berusia <18 tahun dan tidak memiliki data profil lipid selama perawatan, dieksklusi dari penelitian ini.

Hasil. Terdapat 83 data sampel yang memenuhi kriteria penelitian. Median usia pasien secara keseluruhan adalah 64 (rentang 23-91) tahun, mayoritas adalah laki-laki (59%; n=49), dan meninggal dalam perawatan sebanyak 30 pasien (36,1%). Median LOS seluruh pasien adalah 10 (1-26) hari. Pasien dengan *prolonged* LOS (≥10 hari) memiliki kadar trigliserida (171,8 vs. 120 mg/dL; p<0,001) dan nilai AIP (0,442 vs. 0,286; p=0,02) lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami *prolonged* LOS. Terdapat hubungan yang kuat antara nilai AIP dan LOS pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 (r=0,632; p<0,001). Nilai AIP dapat mendiskriminasi kondisi *prolonged* LOS dengan baik (AUC=0,883; IK95% 0,792-0,974) dengan nilai *cut-off* optimal adalah ≥0,3045 (sensitivitas: 75,9% dan spesifisitas: 83,3%).

Kesimpulan. Nilai AIP berkorelasi dengan *prolonged* LOS pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2. Manajemen holistik pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 sangat dibutuhkan, termasuk kendali profil lipid.

Kata Kunci: *Atherogenic index of plasma*, COVID-19, diabetes melitus tipe 2, *length of stay*

ABSTRACT

Introduction. *Atherogenic index of plasma* (AIP) is a logarithmic calculation of the ratio of triglycerides to HDL cholesterol as a marker of lipid profile abnormalities. In COVID-19 patients with comorbid type 2 diabetes mellitus (T2DM), higher AIP tend to worsen the patient conditions. This study aims to assess the correlation between AIP and length of stay (LOS) in COVID-19 patients with T2DM.

Methods. An analytical observational study with a cross-sectional approach was conducted among COVID-19 patients with comorbid T2DM. Data were collected from online medical records of confirmed COVID-19 patients with comorbid T2DM who were treated at Sanglah Hospital Denpasar during the period August 1-December 31, 2021. Patients who were <18 years old and did not have lipid profile data during treatment, were excluded from this study.

Results. There were 83 data samples that met the study criteria. The median age of the patients was 64 (23-91) years, the majority were male (59%; n=49), and 30 patients died during treatment (36.1%). The median LOS for all patients was 10 (1-26) days. Patients

with prolonged LOS (≥ 10 days) had higher triglyceride levels (171.8 vs. 120 mg/dL; $p < 0.001$) and AIP values (0.442 vs. 0.286; $p = 0.02$). There was a strong relationship between AIP and LOS values in COVID-19 patients with T2DM ($r = 0.632$; $p < 0.001$). The AIP value can well-discriminated in prolonged LOS conditions (AUC=0.883; 95%CI 0.792-0.974) with the optimal cut-off value of 0.3045 (sensitivity 75.9% and specificity 83.3%).

Conclusion. AIP is correlated with prolonged LOS in COVID-19 patients with T2DM. Holistic management of COVID-19 patients with T2DM is urgently needed, including lipid profile control.

Keywords: Atherogenic Index of Plasma, COVID-19, length of stay, type 2 diabetes mellitus

PENDAHULUAN

Infeksi *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) menyebabkan gangguan pada saluran pernapasan dengan manifestasi klinis yang bervariasi, yakni mencakup status karier asimtomatik, penyakit pernapasan akut (ISPA), dan pneumonia.¹ Luaran klinis dan lama perawatan pasien COVID-19 bergantung pada banyak hal. Komorbiditas dengan penyakit diabetes melitus (DM) tipe 2 yang sudah dimiliki oleh pasien sebelum terinfeksi berkaitan dengan kondisi pasien. Diabetes melitus tipe 2 menempati urutan kedua sebagai penyakit penyerta terbanyak setelah hipertensi pada pasien COVID-19 dengan angka kejadian sebanyak 36,5%.² Individu dengan DM tipe 2 berisiko lebih tinggi terinfeksi COVID-19 dikarenakan sistem imun yang relatif lebih rendah sehingga berisiko mengalami perkembangan penyakit derajat berat, menimbulkan komplikasi, dan menyebabkan prognosis yang lebih buruk hingga kematian.³

Pasien dengan DM tipe 2 juga cenderung memiliki lebih banyak faktor risiko kardiovaskular, termasuk dislipidemia. Dislipidemia digambarkan sebagai peningkatan kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C), kolesterol total, serta trigliserida (TG) dan penurunan kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C) yang telah terbukti berhubungan dengan aterosklerosis.⁴ Abnormalitas lipid sering terjadi pada pasien DM tipe 2 karena kondisi hiperglikemia yang dapat memengaruhi enzim dan jalur metabolisme lipid, sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan rasio TG/HDL-C dan mewakili risiko kardiometabolik pada pasien DM tipe 2.⁵ Sebanyak 97% pasien DM tipe 2 dewasa mengalami dislipidemia berupa penurunan kadar HDL dan tingginya kadar trigliserida.⁶ Kontrol glikemik dengan profil lipid memiliki kaitan yang erat sehingga perlu dilakukan *monitoring* untuk mencegah terjadinya komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada pasien DM tipe 2.⁷

Penilaian abnormalitas profil lipid pada pasien DM tipe 2 dapat dilakukan dengan penilaian *atherogenic index of plasma* (AIP). Nilai AIP merupakan indikator yang dapat digunakan untuk memprediksi risiko kardiovaskular pada pasien diabetes dan sebagai penanda aterogenik.⁸ Nilai AIP itu sendiri dihitung sebagai log (TG/HDL) dengan trigliserida

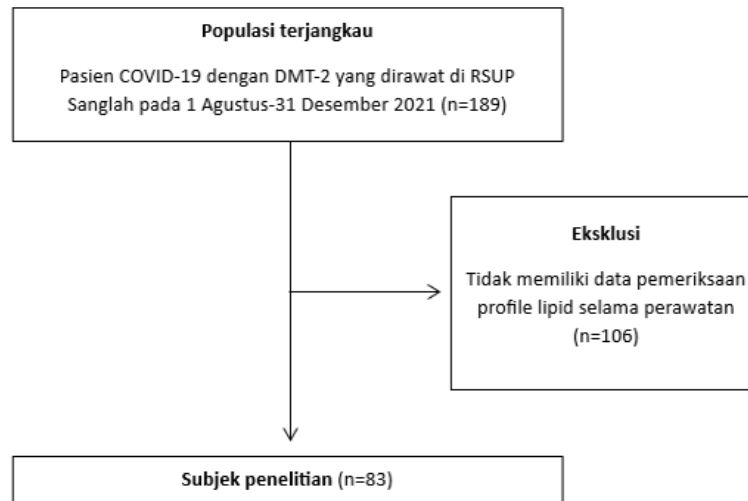
dan HDL yang dinyatakan dalam konsentrasi molar ataupun mg/dL.⁹ *Atherogenic index of plasma* merupakan indikator yang direkomendasikan untuk menganalisis hasil uji klinis, menilai risiko kardiovaskular, dan perubahan profil lipoprotein selama terapi diabetes.¹⁰

Abnormalitas pada komponen lipid pasien DM tipe 2 yang digambarkan dengan nilai AIP, lebih jauh lagi dapat memperburuk resistensi insulin pada pasien DM tipe 2. Kolesterol HDL yang rendah dan trigliserida yang tinggi ditemukan berhubungan dengan resistensi insulin. Kondisi ini tentunya dapat memperburuk indeks glukosa dan kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2 yang cenderung mengalami kondisi hiperglikemi.¹¹ Disamping itu, tidak seimbangnya lipid dalam tubuh berkaitan dengan peningkatan kondisi stres oksidatif pada pasien DM tipe 2.¹²

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di beberapa negara, pasien COVID-19 yang memiliki penyakit penyerta DM tipe 2 dengan kondisi dislipidemia berkorelasi dengan perjalanan klinis yang berat dan tingginya mortalitas, sehingga berdampak pada meningkatnya lama rawat inap pasien di rumah sakit.¹³⁻¹⁵ Pengendalian profil lipid pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 selama perawatan di rumah sakit dirasa sangat penting untuk mencegah terjadinya komplikasi, perburukan luaran klinis, dan menekan beban lama perawatan dari pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara AIP dengan lama rawat inap pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2. Hasil penelitian ini tentunya diharapkan dapat mendorong perhatian lebih lanjut pada tata laksana yang holistik terkait kondisi abnormalitas lipid pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 yang dirawat di rumah sakit.

METODE

Penelitian ini menggunakan studi potong lintang dengan *total sampling* menggunakan data sekunder berupa data rekam medis *online* pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar pada periode 1 Agustus 2021 – 31 Desember 2021. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang berusia 18 tahun atau lebih, memiliki komorbiditas DM tipe 2, dan terkonfirmasi COVID-19. Data pasien yang tidak terdapat pemeriksaan profil lipid (total



Gambar 1. Alur pemilihan subjek penelitian

kolesterol, LDL, HDL, dan trigliserida) selama perawatan dieksklusi dari penelitian ini. Besar sampel minimal penelitian ini adalah sebanyak 45 sampel yang dihitung menggunakan rumus besar sampel minimal pada studi korelatif dengan perkiraan koefisien korelasi (r) yang ditetapkan dalam penelitian ini adalah 0,6.

Pasien terkonfirmasi COVID-19 yang diambil sebagai subjek penelitian merupakan pasien yang telah mendapatkan hasil positif pada pemeriksaan swab nasofaring RT-PCR untuk COVID-19. Nilai AIP diukur menggunakan *online medical calculator* dengan menggunakan nilai trigliserida dan HDL dalam satuan mg/dL. Lama perawatan dalam penelitian ini dihitung berdasarkan lama pasien dirawat untuk diagnosis COVID-19 di RSUP Sanglah Denpasar. Kategori *prolonged* LOS yaitu apabila lama perawatan \geq median lama rawat dari seluruh subjek penelitian ini.

Data yang telah terkumpul dianalisis menggunakan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan variabel yang diteliti antara kelompok *prolonged* LOS dengan yang tidak. Sementara itu, uji korelasi Spearman dilakukan untuk menilai kekuatan hubungan variabel dengan lama rawat pasien. Hasil uji korelasi ditampilkan dalam bentuk arah korelasi positif atau negatif dengan kategori nilai hubungan yang kuat apabila nilai $r \geq 0,6$. Kemudian, analisis kurva ROC digunakan untuk menilai kemampuan AIP dalam mendiskriminasi kejadian *prolonged* LOS pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM tipe 2. Nilai AUC (*area under curve*) yang dikatakan bermakna dalam penelitian ini adalah $\geq 0,8$. Sedangkan, nilai signifikansi yang dianggap bermakna dalam penelitian ini adalah $p < 0,05$. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian RSUP Sanglah dengan nomor 1839/UN14.2.2.VII.14/LT/2020.

HASIL

Dalam penelitian ini, dari 189 data rekam medis pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM tipe 2 yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar pada 1 Agustus – 31 Desember 2021, hanya terdapat 83 data rekam medis pasien yang sesuai dengan kriteria penelitian ini dan kemudian dianalisis (Gambar 1). Mayoritas pasien berjenis kelamin laki-laki (59%) dengan derajat COVID-19 yang berat (63,9%). Median lama rawat keseluruhan pasien adalah 10 hari, sehingga pasien dengan lama rawat lebih ≥ 10 hari dikategorikan sebagai *prolonged* LOS (50,6%). Lebih dari tiga per empat pasien memiliki nilai AIP yang dikategorikan risiko tinggi dan pada akhir perawatan didapatkan lebih dari sepertiga pasien meninggal (Tabel 1).

Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa kadar trigliserida ditemukan lebih tinggi pada kelompok pasien dengan *prolonged* LOS dibandingkan dengan yang tidak mengalami *prolonged* LOS (171,8 vs. 120 mg/dL, $p < 0,001$). Kadar profil lipid lainnya dan nilai gula darah sewaktu tidak berbeda signifikan antara kedua kelompok. Hasil penilaian AIP didapatkan nilai lebih tinggi pada kelompok *prolonged* LOS (0,442 vs. 0,286, $p = 0,002$) (Tabel 2).

Analisis kekuatan hubungan menggunakan uji korelasi Spearman menunjukkan bahwa pada nilai profil lipid tunggal, hanya trigliserida yang memiliki korelasi positif dengan lama rawat pasien, dengan kekuatan sedang ($r = 0,513$; $p < 0,001$). Nilai AIP dengan lama rawat memiliki nilai korelasi positif dengan kekuatan hubungan yang kuat ($r = 0,632$; $p < 0,001$) (Gambar 2). Sementara itu, variabel usia didapatkan memiliki hubungan negatif dengan lama rawat, namun korelasinya lemah (Tabel 3).

Pada analisis kurva ROC, variabel trigliserida dan AIP dapat mendiskriminasi kejadian *prolonged* LOS pada pasien dengan baik ($AUC \geq 0,8$). Penggunaan perhitungan logaritma rasio trigliserida terhadap HDL (nilai AIP) memiliki nilai AUC

yang lebih tinggi serta sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dibandingkan dengan trigliserida tunggal [AUC=0,883 (IK95% 0,792-0,974); $p < 0,001$ vs. AUC=0,816 (IK95% 0,702-0,930); $p < 0,001$]. Nilai *cut-off* optimal AIP yang didapatkan dalam penelitian ini adalah $\geq 0,3045$ (sensitivitas 75,9% dan spesifisitas 83,3%) (Gambar 3).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Total (N=83)
Jenis kelamin laki-laki, n (%)	49 (59)
Usia (tahun), median (rentang)	64 (23-91)
COVID-19 derajat berat, n (%)	53 (63,9)
Status glikemik tidak terkontrol, n (%)	27 (32,5)
GDS (mg/dL), median (rentang)	167 (88-443)
Total kolesterol (mg/dL), median (rentang)	141 (35-349)
LDL (mg/dL), median (rentang)	94 (18-212)
HDL (mg/dL), median (rentang)	28 (5-60)
Trigliserida (mg/dL), median (rentang)	143 (24,1-390,6)
AIP, median (rentang)	0,331 (0,03-1,53)
AIP risiko tinggi, n (%)	63 (75,9)
Prolonged LOS, n (%)	42 (50,6)
Meninggal, n (%)	30 (36,1)

GDS=gula darah sewaktu; LDL=low-density lipoprotein; HDL=high-density lipoprotein; AIP=atherogenic index of plasma, LOS: length of stay

Tabel 2. Hasil uji Mann-Whitney variabel penelitian

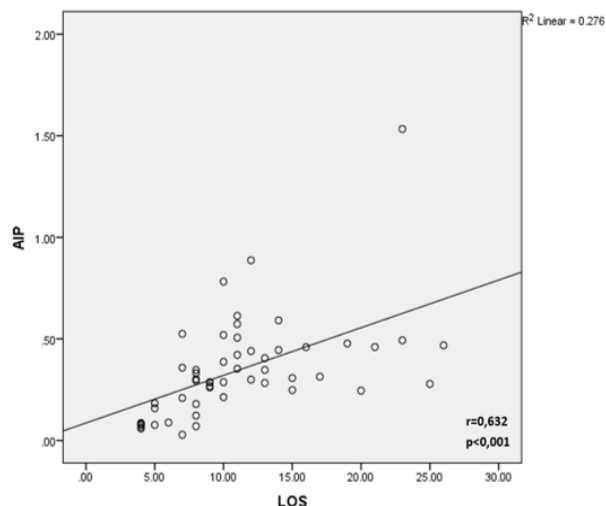
Variabel	Prolonged LOS (N=42), median (rentang)	Non-prolonged LOS (N=41), median (rentang)	Nilai p
Usia (tahun)	59,50 (23-91)	67 (31-90)	0,012*
GDS (mg/dL)	192,50 (88-443)	145 (101-355)	0,276
Total kolesterol (mg/dL)	142,50 (35-349)	137 (54-257)	0,193
LDL (mg/dL)	94,50 (18-200)	94 (27-212)	0,332
HDL (mg/dL)	26,50 (5-49)	28 (5-60)	0,906
Trigliserida (mg/dL)	171,80 (24,10-390,60)	120 (62,10-239,20)	<0,001*
AIP	0,442 (0,06-1,53)	0,286 (0,03-1,09)	0,002*

*Signifikan secara statistik ($p < 0,05$); GDS=gula darah sewaktu; LDL=low-density lipoprotein; HDL=high-density lipoprotein; AIP=atherogenic index of plasma.

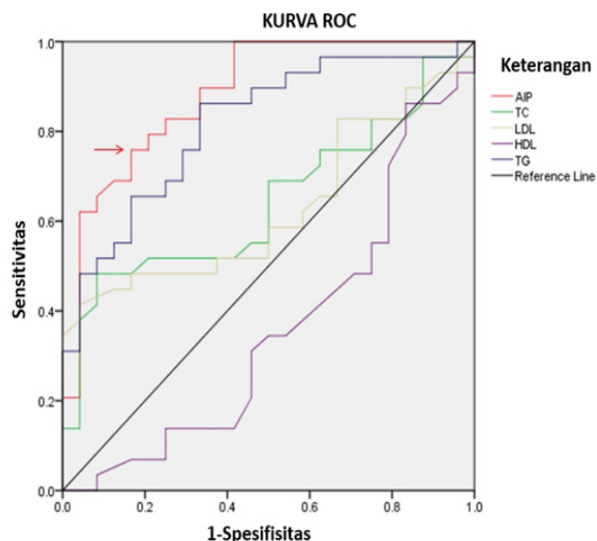
Tabel 3. Hasil uji korelasi Spearman variabel penelitian dengan lama rawat

Variabel	r	Nilai p
Usia (tahun)	-0,241	0,028*
Gula darah sewaktu (mg/dL)	0,085	0,447
Total kolesterol (mg/dL)	0,189	0,175
LDL (mg/dL)	0,155	0,268
HDL (mg/dL)	0,257	0,063
Trigliserida (mg/dL)	0,513	<0,001*
AIP	0,632	<0,001*

*Signifikan secara statistik ($p < 0,05$); LDL=low-density lipoprotein; HDL=high-density lipoprotein; AIP=atherogenic index of plasma



Gambar 2. Grafik korelasi AIP dan LOS pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2



Gambar 3. Kurva ROC variabel penelitian dalam menilai *prolonged* LOS pasien COVID-19 dengan DM tipe 2

DISKUSI

Dalam penelitian ini, nilai AIP memiliki korelasi yang kuat terhadap LOS pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2. Dari hasil analisis kurva ROC, nilai AIP juga dapat mendiskriminasi kondisi *prolonged* LOS dengan baik. Disamping itu, nilai TG juga ditemukan berkorelasi dengan lama rawat pasien dan dapat mendiskriminasi terjadinya *prolonged* LOS. Namun, penggunaan kadar TG tunggal tidak lebih baik apabila dibandingkan dengan penggunaan kombinasi logaritma TG terhadap HDL (nilai AIP). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian di Turki yang menemukan bahwa pasien COVID-19 dalam perawatan intensif memiliki nilai AIP yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak menunjukkan gejala pneumonia. Hal ini menunjukkan bahwa nilai AIP dapat memprediksi insiden pneumonia, intubasi, dan perawatan intensif pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19.¹⁶ Selain itu, penelitian di Italia juga menemukan

bahwa pasien dengan *atherogenic dyslipidemia* memiliki frekuensi lebih tinggi untuk mengalami COVID-19 kritis dan tiga kali lebih berisiko untuk mengalami kematian di rumah sakit. Beberapa penelitian menemukan bahwa semakin buruk profil lipid, progresivitas derajat keparahan pada COVID-19 juga akan semakin meningkat.¹⁷

Nilai AIP yang tinggi dipengaruhi oleh kadar trigliserida yang tinggi dengan serum HDL yang rendah. Kombinasi ini berhubungan terhadap derajat keparahan penyakit dan prognosis yang buruk pada pasien COVID-19. Kadar trigliserida yang tinggi berpengaruh terhadap peningkatan kadar sitokin plasma multipel, seperti IL-6, IL-1, dan TNF- α pada tahap awal infeksi yang memicu badai sitokin. Kondisi tersebut memengaruhi produksi vLDL pada liver dan pembersihan lipoprotein kaya gliserida. Kondisi ini juga memediasi terjadinya dislipidemia akibat respons inflamasi yang mengakibatkan peningkatan kadar trigliserida dan penurunan serum HDL. Sedangkan, serum HDL berperan dalam pembersihan virus dalam tubuh pasien, sehingga penurunan serum HDL berpengaruh terhadap lamanya hasil positif pada pemeriksaan asam nukleat. Serum HDL dapat menyangga material toksik dari infeksi virus dan respons inflamasi pada tubuh dengan memoderasi badai sitokin. Sehingga, rendahnya serum HDL yang diakibatkan oleh efek samping dari infeksi dan inflamasi dapat berkontribusi pada buruknya progresivitas penyakit yang berujung pada meningkatnya derajat keparahan penyakit, serta peningkatan lama rawat di rumah sakit.¹⁸

Pada pasien dengan dislipidemia aterogenik, nilai trigliserida menjadi faktor yang signifikan berkontribusi pada hasil rawat inap yang buruk, selain dari faktor serum CRP dan D-dimer. Mekanisme yang mendasari keadaan tersebut adalah adanya resistensi insulin yang terjadi pada pasien dengan COVID-19 yang kritis.¹⁷ Resistensi insulin dapat mengubah metabolisme lipid sistemik yang kemudian mengarah pada perkembangan dislipidemia dengan kadar trigliserida plasma yang tinggi dan HDL yang rendah.¹⁹ Beberapa penelitian telah mengemukakan eratnya hubungan antara tingginya TG/HDL dengan resistensi insulin. Hubungan sebab-akibat di antara keduanya dijelaskan melalui dua hipotesis yang dikemukakan oleh Al-Mahmood, dkk.²⁰ Hipotesis pertama yaitu tingginya TG/HDL yang memengaruhi pertama kali dari perkembangan pada jalur aksi insulin antara lain berupa pengikatan insulin atau peristiwa intraseluler pasca pengikatan insulin, seperti adanya gangguan kerja insulin telah dilaporkan pada keadaan setelah infus intralipid. Hipotesis kedua yaitu resistensi insulin yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi TG/HDL melalui produksi lipoprotein pembawa trigliserida utama dan VLDL di hati, kemudian dimetabolisme pada

plasma oleh kaskade delipidasi dan dibantu oleh katalis lipoprotein lipase.²⁰ Mekanisme ini juga dijelaskan sebagai suatu lingkaran sebab akibat yang akan selalu berhubungan satu sama lainnya, seperti yang dipaparkan pada hasil studi Li, dkk.²¹ yaitu melalui peningkatan kadar TG dan asam lemak bebas bersama dengan terjadinya penurunan HDL yang dapat disebabkan oleh adanya resistensi insulin. Sebaliknya, penurunan kadar HDL tersebut akan berdampak negatif pada fungsi sel melalui mekanisme penurunan sensitivitas serta sekresi insulin.¹⁸ Resistensi insulin juga berkaitan dengan terjadinya peradangan sistemik serta disfungsi vaskular, yang pada akhirnya mengakibatkan perburukan prognosis pasien COVID-19.²²

Dalam penelitian ini, pada kelompok yang mengalami *prolonged* LOS, TG ditemukan signifikan lebih tinggi dibandingkan pada kelompok *non-prolonged* LOS. Kadar HDL juga ditemukan lebih rendah, namun temuan ini tidak signifikan secara statistik. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Masana, dkk.²⁰ yang mana hasil pemeriksaan profil lipid yang diperoleh selama rawat inap menunjukkan rerata konsentrasi HDL berkurang secara signifikan sebesar 16%, sedangkan konsentrasi TG 20% lebih tinggi pada pasien dengan kondisi COVID-19 yang parah.²³ Pasien COVID-19 dengan profil lipid yang diukur selama rawat inap menunjukkan bahwa kondisi COVID-19 yang buruk dikaitkan dengan kadar kolesterol HDL yang lebih rendah dan trigliserida yang lebih tinggi. Profil lipid harus dianggap sebagai penanda peradangan yang sensitif dan harus diukur pada pasien dengan COVID-19. Hipertrigliseridemia dapat menyebabkan disfungsi endotel, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap komplikasi terkait penyakit kardiovaskular pada pasien COVID-19. Kadar trigliserida meningkat selama infeksi dan peradangan. Sitokin inflamasi mungkin berkontribusi pada sintesis trigliserida dan mengurangi hidrolisis trigliserida dalam kondisi septik. Hal ini juga dikaitkan dengan aktivasi makrofag yang berlebihan dalam kadar CRP dan prokalsitonin. Oleh sebab itu, peningkatan kadar trigliserida secara signifikan pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan prognosis buruk dan berkaitan dengan pemanjangan lama perawatan pasien.²⁴

Penelitian ini masih memiliki keterbatasan, antara lain pemeriksaan profil lipid bagi pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM tipe 2 belum menjadi pemeriksaan yang rutin, sehingga menyebabkan hanya sedikit data rekam medis pasien yang memiliki hasil pemeriksaan profil lipid. Pengambilan data dari beberapa pusat layanan kesehatan dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan jumlah sampel penelitian. Waktu pemeriksaan profil lipid dalam penelitian ini masih bervariasi karena menggunakan data sekunder. Disamping itu, studi potong lintang belum dapat menjelaskan

hubungan sebab akibat serta prognosis jangka panjang dari pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 yang memiliki nilai AIP tinggi selama perawatan.

SIMPULAN

Nilai AIP berhubungan dengan *prolonged* LOS pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2. Diperlukan manajemen holistik pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas khususnya DM tipe 2, termasuk didalamnya adalah dengan kendali profil lipid. Diharapkan dengan kendali lipid yang baik menjadi faktor yang mengurangi morbiditas dan lama perawatan pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

- Zhang Y, Cui Y, Shen M, Zhang J, Liu B, Dai M, et al. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: a retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108227.
- Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(5):E736-41.
- Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Res Rev.* 2020;14(4):535-45.
- Dobiášová, M. Atherogenic impact of lecithin-cholesterol acyltransferase and its relation to cholesterol esterification rate in HDL (FER (HDL)) and AIP [log (TG/HDL-C)] biomarkers: the butterfly effect. *Physiol Res.* 2017;66(2):193-203.
- Hussein TA, Al-Rubaei ZM. Atherogenic index of plasma levels in patients with diabetic and neurodiabetic. *Kufa J Nurs Sci.* 2016;6(2):1-7.
- Betaubun AM, Bahrin U, Pakasi R. Indeks aterogenik plasma di penyakit diabetes melitus tipe 2. *Indones J Clinical Pathol Med Laboratory.* 2018;22(1):82-6.
- Simanjuntak SK, Wande IN, Wirawati IA. Correlation between very low-density lipoprotein and trygliseride with glycated hemoglobin levels in type 2 diabetes mellitus patients Indones J Clinical Pathol Med Laboratory. 2021;28(1):51-4.
- Prabandari NP, Wirawati IA, Mahartini NN. Relationship between atherogenic index of plasma with HbA1c levels in type 2 diabetes mellitus patients. *Indones J Clinical Pathol Med Laboratory.* 2021;28(1):71-4.
- Cibickova L, Karásek D, Langová K, Vaverková H, Orság J, Lukes J, et al. Correlation of lipid parameters and markers of insulin resistance: does smoking make a difference? *Physiol Res.* 2014;63:S387.
- Nimmanapalli HD, Kasi AD, Devapatla P, Nuttacki V. Lipid ratios, atherogenic coefficient and atherogenic index of plasma as parameters in assessing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Int J Res MedSci.* 2016;4(7):2863-9.
- Al-Mahmood AK, Afrin SF, Hoque N. Dyslipidemia in insulin resistance: cause or effect. *Bangladesh J Med Biochem.* 2014;7(1):27-31.
- Cibickova, Karásek D, Langová K, Vaverková H, Orság J, Lukes J, et al. Correlation of lipid parameters and markers of insulin resistance: does smoking make a difference? *Physiol Res.* 2014;63:S387.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. COVID-19 Research Consortium: Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9.
- Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(8):1236-48.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
- Yıldırım OT, Kaya, Seyhmus. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19. *Heart Lung.* 2021;50(2):329-33.
- Bellia A, Andreadi A, Giudice L, Taddeo SD, Maiorino A, D'Ippolito I, et al. Atherogenic dyslipidemia on admission is associated with poorer outcome in people with and without diabetes hospitalized for COVID-19. *Diabetes Care.* 2021;44(9):1-8.
- Agouridis AP, Pagkali A, Zintzaras E, Rizos EC, Ntzani EE. High-density lipoprotein cholesterol: A marker of COVID-19 infection severity? *Atherosclerosis Plus.* 2021;(44):1-9.
- Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):1-14.
- Al-Mahmood A, Afrin S, Hoque N. Dyslipidemia in insulin resistance: cause or effect. *Bangladesh J MedBiochem.* 2014;7(1):27-31.
- Li YW, Kao TW, Chang PK, Chen WL, Wu LW. Atherogenic index of plasma as predictors for metabolic syndrome, hypertension and diabetes mellitus in Taiwan citizens: a 9-year longitudinal study. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-8.
- Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is covid-19 an endothelial disease? a comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020;9(5):1-22.
- Masana L, Coeewig E, Ibarretxe D, Anoro E, Arroyo J, Jerico C, et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep.* 2021;11(1):3-5.
- Peng F, Lei S, Zhang Q, Zhong Y, Wu S. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with the mortality of COVID-19: a retrospective study in China. *Int J Gen Med.* 2022;15:985-96.