

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada bulan Desember 2019, serangkaian kasus pneumonia yang penyebabnya tidak diketahui muncul di Wuhan, China. Kasus-kasus tersebut muncul dengan gambaran klinis yang sangat menyerupai pneumonia virus. Kasus pertama dikaitkan dengan *seafood market* di Wuhan, yang diketahui sumber penularannya berasal dari kelelawar. Pada tanggal 31 Desember 2019 hingga 3 Januari 2020 kasus ini mengalami peningkatan yang sangat tinggi dan dilaporkan sebanyak 44 kasus infeksi pernapasan akut dengan gejala parah, dengan beberapa pasien mengalami sindrom gangguan pernapasan akut/ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), gagal pernapasan akut dan komplikasi serius lainnya.¹

Pada penelitian yang dilakukan menunjukkan etiologi penyakit ini adalah coronavirus jenis baru. Pada awalnya penyakit ini dinamakan sebagai 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), kemudian pada tanggal 11 Februari 2020 WHO mengumumkan nama baru pada yaitu *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2).² Kejadian luar biasa oleh coronavirus bukanlah merupakan kejadian pertama kali. Pada tahun 2002 *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) disebabkan oleh SARS-Coronavirus (SARS-Cov) dan penyakit *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) tahun 2012 di Arab Saudi dan pada tahun 2015 terjadi di Korea Selatan yang disebabkan oleh MERS-Coronavirus (MERS-Cov) dengan total kasus sekitar 10.000 diantaranya 1000-an kasus MERS dan 8000-an kasus SARS. Mortalitas pada SARS sekitar 10% sementara MERS lebih tinggi yaitu 40%.³ Kemudian pada tahun 2021 terjadi peningkatan kasus SARS-CoV dengan mortalitas sebesar 53,4% sedangkan kasus MERS hingga kini tidak ada data yang menunjukkan adanya peningkatan.^{4,5}

Pada 12 Maret 2020, WHO menyatakan bahwa COVID-19 sebagai pandemik. Terdapat 217.172.942 kasus infeksi COVID-19 dan 4.514.161 jumlah kematian di seluruh dunia pada tanggal 30 Agustus 2021. Kasus COVID-19 di Indonesia dilaporkan pada tanggal 2 Maret 2020 dengan sejumlah 2 kasus. Pada 30 Agustus 2021 terdapat 4.079.267 kasus infeksi COVID-19 dan 132.491 kematian di Indonesia. Kasus positif COVID-19 di Sumatera Utara mencapai 96.304 orang hingga 31 Agustus 2021, sedangkan jumlah pasien yang sembuh 72.909 orang dan yang meninggal 2.374 orang. COVID-19 bisa menyerang hampir seluruh kalangan usia dan pada usia lanjut yang mempunyai riwayat penyakit penyerta lebih rentan terkena penyakit dengan komplikasi yang buruk. Rentang usia dengan gejala COVID-19 adalah usia 16-50 tahun. Riwayat penyakit penyerta tersebut yaitu hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskuler, dan penyakit paru kronis.⁶ Pasien dengan diabetes memiliki risiko dua kali lipat untuk mengalami komplikasi. Diabetes Melitus merupakan salah satu penyakit penyerta atau komorbiditas utama dari kasus positif dan kasus meninggal COVID-19.

Pada beberapa penelitian ditemukan bahwa virus masuk ke pulau Langerhans melalui *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang akan merusak sel β pankreas dan menyebabkan resistensi insulin, hiperglikemia, kerusakan endotel vaskular pada pasien dengan diabetes melitus.⁷ Berdasarkan data dari penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes melitus memiliki tingkat keparahan sebesar 34% dibandingkan dengan tanpa komorbid diabetes melitus. Selanjutnya angka kematian pada pasien diabetes melitus yaitu 30% dibandingkan dengan 18% pada pasien tanpa komorbid diabetes melitus.⁸ Infeksi COVID-19 dapat memperparah diabetes melitus dengan melepaskan glukokortikoid dan katekolamin ke dalam sirkulasi. Hal ini dapat memperburuk kontrol glikemik dan dapat memperburuk prognosis. Infeksi COVID-19 ini juga dapat menyebabkan peningkatan komponen pembekuan fibrinogen dan D-dimer, yang menyebabkan peningkatan viskositas darah dan kerusakan endotel vaskular, dan kejadian kardiovaskular terkait, tromboemboli dan DIC.⁹ Untuk mengetahui seberapa tinggi virus yang masuk maka dilakukan beberapa pemeriksaan laboratorium yaitu Rasio Neutrofil Limfosit, *C-Reactive Protein* (CRP), D-dimer, Kadar Gula

Darah (KGD) dan HbA1C. Rasio Neutrofil Limfosit yang merupakan hasil pembagian dari neutrofil dan limfosit. Pemeriksaan ini dilakukan sebagai penanda adanya inflamasi sistemik. Respon inflamasi yang berat akan menyebabkan respon imun adaptif yang lemah, hal ini menyebabkan ketidakseimbangan dari respon imun. Semakin tinggi RNL maka akan menunjukkan prognosis klinis yang buruk. *C-Reactive Protein* (CRP) merupakan protein fase akut sebagai penanda inflamasi yang terdapat dalam serum yang diinduksi oleh IL-6 di hati. Semakin tinggi nilai CRP maka akan terjadi hiperinflamasi akibat virus¹⁰. D-dimer merupakan produk degradasi fibrin yang berguna untuk mengetahui abnormalitas pembentukan bekuan darah. Peningkatan D-dimer dalam darah merupakan penanda kecurigaan trombosis¹¹. Kadar Gula Darah (KGD) merupakan istilah yang mengacu kepada tingkat gula darah di dalam darah. Kadar gula darah dapat menyebabkan inflamasi kronik dan menurunkan imunitas jika kadar yang tinggi.¹² HbA1C berfungsi untuk mengukur rata-rata jumlah hemoglobin A1C yang berikatan dengan gula darah (glukosa) selama tiga bulan terakhir. Kondisi hiperglikemia dalam jangka waktu yang lama akan merangsang munculnya inflamasi kronik dan terjadinya penurunan sistem imunitas tubuh.¹² Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran tingkat keparahan gejala, Rasio Neutrofil Limfosit, *C-Reactive Protein* (CRP), D-dimer, KGD dan HbA1C pada penderita COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus di Murni Teguh Memorial Hospital Medan pada Tahun 2020.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka dapat dilakukan perumusan masalah penelitian yaitu “Bagaimana gambaran tingkat keparahan gejala, Rasio Neutrofil Limfosit, *C-Reactive Protein* (CRP), D-dimer, Kadar gula darah (KGD) dan HbA1C pada penderita COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus di Murni Teguh Memorial Hospital Medan pada Tahun 2020?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui gambaran tingkat keparahan gejala, Rasio Neutrofil Limfosit, *C-Reactive Protein* (CRP), D-dimer, KGD dan HbA1C pada penderita COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus di Murni Teguh Memorial Hospital Medan Tahun pada 2020.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui persentase tingkat keparahan gejala pada pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus di Murni Teguh Memorial Hospital Medan pada Tahun 2020.
2. Untuk mengetahui persentase hasil pemeriksaan Rasio Neutrofil Limfosit pada pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus di Murni Teguh Memorial Hospital Medan pada Tahun 2020.
3. Untuk mengetahui persentase hasil pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus di Murni Teguh Memorial Hospital Medan pada Tahun 2020.
4. Untuk mengetahui persentase hasil pemeriksaan D-dimer pada pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus di Murni Teguh Memorial Hospital Medan pada Tahun 2020.
5. Untuk mengetahui persentase hasil pemeriksaan KGD pada pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus di Murni Teguh Memorial Hospital Medan pada Tahun 2020.
6. Untuk mengetahui persentase hasil pemeriksaan HbA1C pada pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus di Murni Teguh Memorial Hospital Medan pada Tahun 2020.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat untuk :

a. Akademik atau ilmiah

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan mengenai COVID-19.

b. Pelayanan Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pelayanan COVID-19 di rumah sakit.

c. Pengembangan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi atau data dasar untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Corona Virus Disease 2019

2.1.1 Definisi COVID-19

Coronavirus Disease (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh coronavirus yang baru ditemukan dan telah diberikan nama resmi oleh WHO sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Sebelumnya WHO telah menamai dengan 2019 *novel coronavirus*. Virus ini pertama kali ditemukan di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok.¹³

Coronavirus adalah jenis dari virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. COVID-19 merupakan suatu penyakit yang dapat menyebabkan gejala pneumonia, yaitu sebagian besar orang yang terinfeksi virus ini akan mengalami gangguan pernapasan ringan hingga berat. COVID-19 juga dapat menyebabkan gejala-gejala yang melibatkan jaringan dan organ lainnya seperti gejala pada organ pencernaan, persarafan dan kardiovaskular.¹⁴ Tanda dan gejala umum yang terjadi pada COVID-19 adalah demam, batuk, myalgia, dyspnea, disertai diare dan pada minggu kedua infeksi akan terjadi hipoksemia dan kesulitan untuk bernapas serta *Acute Respiratory Distres Syndrome* (ARDS).

2.1.2 Epidemiologi COVID-19

Pada Maret 2020, WHO melaporkan adanya penyebaran global penyakit coronavirus (CoV) 2019, penyakit ini diawali dengan munculnya kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada akhir Desember 2019. Dari hasil penelitian epidemiologi, kasus ini diduga berhubungan dengan *seafood market* di Wuhan. Para peneliti berhasil mengidentifikasi penyebab pneumonia pada 7 Januari 2020 dengan jenis novel coronavirus. Kasus pertama yang terkonfirmasi COVID-19 diluar Tiongkok adalah Thailand yaitu pada tanggal 13 Januari 2020. Pada tanggal 15 Januari 2020 dan 20 Januari 2020 kasus COVID-19 terkonfirmasi di Jepang dan Korea Selatan.

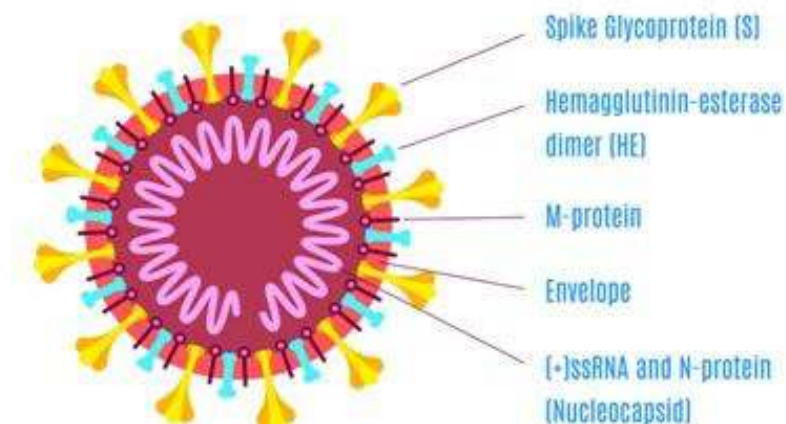
WHO menamakan penyakit ini COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*) dengan nama virus tersebut adalah SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*). Jenis virus ini berasal dari famili yang sama dengan virus penyebab SARS dan MERS. SARS-CoV-2 lebih menular dibandingkan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV meskipun berasal dari famili yang sama. WHO menetapkan 2019-nCoV sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD)/ *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) pada tanggal 30 Januari 2020 yang dikarenakan adanya peningkatan kasus yang signifikan.¹⁵ Terdapat juga 7.736 kasus terkonfirmasi di China dan 86 kasus lainnya pada tanggal yang sama dan dilaporkan dari berbagai negara yaitu Taiwan, Thailand, Vietnam, Malaysia, Nepal, Sri Lanka, Kamboja, Jepang, Singapura, Arab Saudi, Korea Selatan, Filipina, India, Australia, Kanada, Finlandia, Prancis, dan Jerman.

Pada tanggal 2 Maret 2020 dilaporkan kasus pertama COVID-19 di Indonesia sejumlah 2 kasus. Pada tanggal 31 Maret 2020 data yang terkonfirmasi COVID-19 berjumlah 1.528 kasus dan 136 kasus kematian. Tingkat mortalitas COVID-19 di Indonesia sebesar 8,9% yang merupakan angka yang tertinggi di Asia Tenggara. Kemudian tanggal 30 Maret 2020 terdapat 693.224 kasus terkonfirmasi COVID-19 dan 33.106 kematian di seluruh dunia. Pusat COVID-19 telah berpindah dari Tiongkok ke negara Eropa dan Amerika Utara. Negara pertama dengan kasus COVID-19 yang terbanyak yaitu negara Amerika Serikat dengan jumlah 19.332 kasus pada tanggal 30 Maret 2020 kemudian disusul oleh Spanyol dengan 6.549 kasus baru.¹⁶ Italia merupakan negara dengan tingkat mortalitas paling tinggi di dunia, yaitu 11,3%.

2.1.3 Virologi COVID-19

Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm dan penyebab COVID-19 adalah virus yang tergolong dalam family coronavirus. Coronavirus adalah virus yang berkapsul dengan partikel berbentuk bundar dan beberapa pleomorfik merupakan virus RNA (*ribonucleic acid*) dengan strain tunggal positif. Terdapat 4 struktur protein utama pada Coronavirus. 4 protein

tersebut adalah *membrane protein* (M), *envelope* (E), *spike glycoprotein* (S), dan *nucleocapsid* (N). Coronavirus merupakan anggota dari subfamili *coronavirinae* dalam famili *coronaviridae* dan ordo *nidovirales*. Genus coronavirus terdiri yaitu *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus*, dan *deltacoronavirus*. Etiologi COVID-19 yaitu corona virus termasuk ke dalam genus *betacoronavirus*. Coronavirus ini dapat menyebabkan penyakit pada manusia ataupun hewan. Sebelum adanya wabah COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu HCoV-229E (*alphacoronavirus*), HCoV-OC43 (*betacoronavirus*), HCoV-NL63 (*alphacoronavirus*), HCoV-HKU1 (*betacoronavirus*), SARS-CoV (*betacoronavirus*) dan MERS-CoV (*betacoronavirus*).¹⁷



Gambar 2.1 Struktur Coronavirus¹⁸

Tabel 2.1 Karakteristik biologis coronavirus menginfeksi manusia¹⁹

	SARS-CoV	MERS-CoV	HCoV-229E	HCoV-NL63	HCoV-OC43	HCoV-HKU1
Genus	Beta-CoV, lineage B	Beta-CoV, lineage C	Alpha-CoV	Alpha-CoV	Beta-CoV, lineage A	Beta-CoV, lineage A
Host perantara	Musang	Unta	Tidak terdefinisi	Tidak terdefinisi	Tidak terdefinisi	Tidak terdefinisi
Reseptor	Reseptor ACE2	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4 atau CD26)	Human amino peptidase N (CD13)	ACE2	9-O-Acetylated sialic acid	Tidak teridentifikasi
Distribusi reseptor	Endotelium arteri dan vena; otot polos arteri; usus kecil, epitel saluran pernapasan; monosit alveolar dan makrofag	Epitel saluran pernapasan; ginjal, usus kecil; hati dan prostat; leukosit teraktivasi	Turunan monositik dan granulositik; membran sinaptik sistem saraf pusat; sel epitel usus, paru-paru dan ginjal	Sama seperti SARS-CoV	Musin submaxillaris	
Kerentanan terhadap sel manusia	Saluran pernafasan; ginjal; hati	Saluran pernafasan; saluran usus; saluran genitourinari; hati, ginjal, neuron; monosit; T limfosit; dan garis sel histiosit	Hati, fibroblast paru embrionik primer, jaringan saraf, monosit, sel dendritik dan makrofag	Saluran usus; ginjal	Saluran usus; jaringan saraf	Epitel saluran napas bersilia

Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan coronavirus yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2 pada virus ini atas dasar analisis filogenetik.²⁰ Sekuens dan struktur genom SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan coronavirus yang diisolasi pada kelelawar, sehingga dapat dinyatakan bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang bermutasi dan menginfeksi manusia. Reservoir perantara pada COVID-19 yaitu trenggiling. Pada trenggiling strain coronavirus mirip genomnya dengan coronavirus kelelawar yaitu 90,5% dan SARS-CoV-2 yaitu 91%. Kelelawar, musang, mamalia lainnya, dan burung juga diduga sebagai reservoir perantara.²⁰ Pada SARS-CoV-2, virus mampu masuk ke dalam sel menggunakan reseptor ACE2.²¹

2.1.4 Transmisi COVID-19

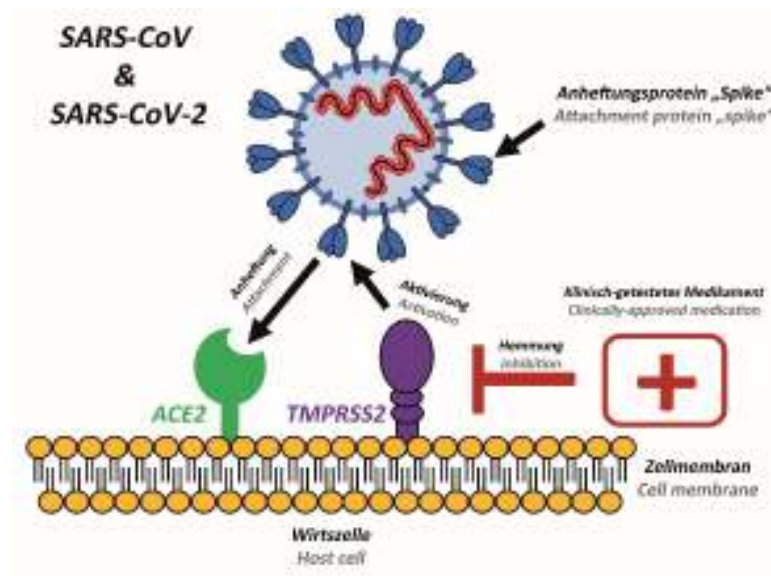
Berdasarkan angka R0 (R nought atau R zero) *reproduction number* atau *reproduction ratio*, SARS-CoV-2 dinilai lebih menular dibandingkan SARS-CoV dan MERS-CoV. WHO melaporkan R0 sebesar 2,0 hingga 2,5. Bahkan, suatu studi memperkirakan R0 virus ini hingga sebesar 3,6.²² Coronavirus merupakan zoonotic (ditularkan antara hewan dan manusia). Pada awalnya pasien COVID-19 terdapat riwayat kontak langsung dengan makanan laut lokal Chinese dan pasar binatang liar, kemudian menunjukkan bahwa terdapat sumber paparan zoonotic sebagai transmisi utama. Menurut temuan, kelelawar merupakan reservoir virus corona yang utama. Penyebaran SARS-CoV-2 lebih cepat terjadi dari manusia ke manusia. Masa inkubasi COVID-19 rata-rata 1 sampai 14 hari. Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui *droplet*/tetesan yang keluar saat batuk atau bersin. Kontak langsung virus yang dikeluarkan dari *droplet* pernafasan dengan selaput lendir atau mukosa seseorang dapat menginfeksi orang tersebut. Jarak transmisi dari *droplet* pernafasan tidak lebih dari 6 kaki atau 1,8 meter.²⁰

Rute transmisi SARS-CoV-2 sebenarnya belum dapat dipastikan, namun diduga dapat menularkan virus ini. Menurut temuan, SARS-CoV-2 dapat terdeteksi pada urin dan tinja pasien yang telah terkonfirmasi laboratorium. Hal ini tentunya menandakan adanya kemungkinan risiko penularan fecal-oral. Pada beberapa penelitian terdapat 23% pasien yang dilaporkan virus dapat terdeteksi di feses, walaupun tidak terdeteksi pada sampel saluran napas. Pernyataan tersebut menguatkan dugaan kemungkinan transmisi secara fecal-oral. Beberapa peneliti melaporkan bawa infeksi SARS-CoV-2 pada neonatus. Namun, transmisi dari ibu hamil kepada janin belum terbukti pasti dapat terjadi. Bila dapat terjadi, data menunjukkan peluang transmisi kemungkinan kecil. Pada ibu yang positif COVID-19 ditemukan negatif jika dilakukan pemeriksaan virologi cairan amnion, darah tali pusat, dan air susu ibu.²³

SARS-CoV-2 pada benda mati tidak berbeda jauh dengan SARS-CoV jika dibandingkan stabilitasnya. Bahan plastik dan *stainless steel* >72 jam lebih stabil pada SARS-CoV-2 dibandingkan tembaga dalam 4 jam dan kardus dalam 24 jam.²⁴ Beberapa penelitian menemukan pencemaran lingkungan yang luas pada kamar dan toilet pasien COVID-19 dengan gejala ringan dapat dijumpai. Virus ini juga dapat terdeteksi di jendela, lemari, gagang pintu, dudukan toilet dan kipas ventilasi. Adapun menurut penelitian ini, pada sampel udara tidak terdeteksi adanya virus tersebut.²⁵

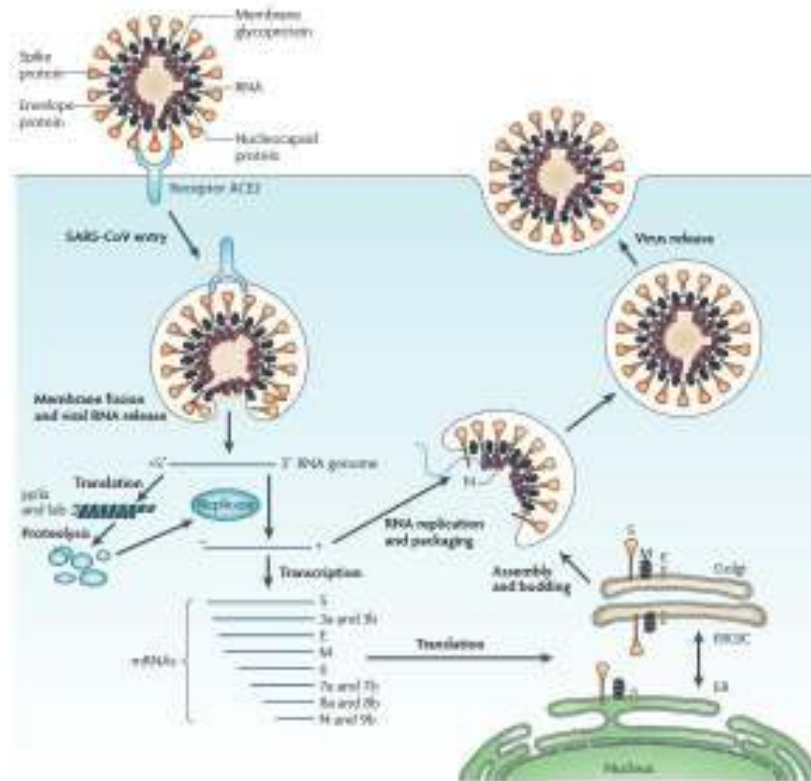
2.1.5 Patogenesis COVID-19

Patogenesis SARS-CoV-2 masih belum banyak diketahui, tetapi diduga tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang sudah lebih banyak diketahui.²⁶ Pasien COVID-19 biasanya menunjukkan gejala klinis dengan gambaran pneumonia yang mirip dengan yang ditimbulkan SARS-CoV dan MERS-CoV termasuk demam, batuk, *dispnea*, *myalgia* dan lainnya²⁷. COVID-19 dapat menyerang saluran pernapasan pada sel yang melapisi alveoli. Untuk dapat masuk ke dalam sel, maka terlebih dahulu SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor-reseptor.



Gambar 2.2 Protein S coronavirus berikatan pada reseptor ACE2²⁸

Envelope spike virus yang terdapat pada glikoprotein akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2 pada SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 yang terdapat sel melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, lalu membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel. Pada SARS-CoV-2 diperkirakan setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel lalu ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein yang terdapat pada selubung virus yang baru terbentuk kemudian masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau golgi sel. Lalu terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Retikulum endoplasma dan golgi sel merupakan tempat tumbuhnya partikel virus. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru.



Gambar 2.3 Proses replikasi virus pada sel²⁹

Protein S/ *Spike* pada coronavirus dilaporkan sebagai hal yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu.³⁰ Masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. Protein S2 memiliki peranan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga *clathrin dependent* dan *clathrin-independent endocytosis* yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel pejamu. Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Respons imun yang tidak adekuat dan berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan.³¹

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 juga belum sepenuhnya dapat dipahami, namun dapat dipelajari dari mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV. Saat virus masuk ke dalam sel

selanjutnya antigen virus akan dipresentasikan ke *Antigen Presentation Cell* (APC). Presentasi sel ke APC akan merespon sistem imun humoral dan seluler yang dimediasi oleh sel T dan sel B. Presentasi antigen virus terutama bergantung pada *molecul major histocompatibility complex* (MHC) kelas I dan kelas II MHC.²⁶ Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan seluler tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. IgM dan IgG terbentuk dari sistem imun humoral. Pada SARS-CoV IgM akan hilang pada hari ke 12 dan IgG akan bertahan lebih lama. Virus dapat menghindari dari sistem imun dengan cara menginduksi vesikel membran ganda yang tidak mempunyai *pattern recognition receptors* (PRRs) dan dapat bereplikasi di dalam vesikel tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh sel imun.²⁶ Pada pasien yang konfirmasi positif COVID-19 dengan gejala klinis ringan menunjukkan respon imun didapatkan peningkatan sel T terutama CD8 pada hari ke 7-9, selain itu ditemukan T *helper* folikular dan *Antibody Secreting Cells* (ASCs). Ditemukan peningkatan IgM/IgG secara progresif pada hari ke-7 hingga hari ke-20. Jumlah monosit CD14+ dan CD16+ mengalami penurunan jika dibandingkan dengan kontrol sehat. Namun pada orang konfirmasi positif COVID-19 dengan tanda dan gejala yang ringan tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi.³²

Pasien dengan gejala klinis yang berat akan menunjukkan hasil profil imunologi yang berbeda dengan gejala klinis ringan. Pada kasus klinis berat ditemukan hitung limfosit yang rendah, serta hasil monosit, basofil, dan eosinofil lebih rendah pada pasien COVID-19 dengan klinis berat. Adanya peningkatan mediator proinflamasi (TNF- α , IL 1, IL6 dan IL 8) namun pada sel T helper, T supresor dan T regulator mengalami penurunan pada kasus COVID-19 klinis berat.³³ Pasien COVID-19 yang mengalami *Acute Distress Respiratory Syndrome* (ARDS) juga ditemukan sel T CD4 dan CD 8 mengalami penurunan, limfosit CD4 dan CD8 mengalami hiperaktivasi. ARDS merupakan salah satu penyebab kematian pada kasus COVID-19 yang diakibatkan oleh peningkatan mediator proinflamasi atau badai sitokin yang tidak terkontrol. Hal tersebut akan

mengakibatkan kerusakan paru dan terbentuknya jaringan fibrosis sehingga dapat terjadinya kegagalan fungsi.³³

2.1.6 Manifestasi Klinis COVID-19

Manifestasi klinis pada pasien COVID-19 sangatlah bervariasi, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, gejala sedang sampai gejala berat. Jika dilihat berdasarkan gejala klinis, COVID-19 memiliki gejala yang mirip dengan SARS dan MERS. Masa inkubasi COVID-19 yaitu rentang waktu 1-14 hari dan gejala akibat infeksi COVID-19 timbul dalam 4-6 hari. Periode tersebut bergantung pada usia dan imunitas atau daya tahan tubuh pasien. Rata rata usia pasien adalah dengan rentang umur 35 sampai 58 tahun serta 0,9% adalah pasien yang lebih muda dari umur 15 tahun³⁴. Gejala umum di awal penyakit adalah demam, *myalgia*, batuk kering. Terdapat beberapa organ yang terlibat seperti pernapasan yaitu batuk, sesak napas, sakit tenggorokan, hemoptisis atau batuk darah, nyeri dada, gastrointestinal yaitu diare, mual, muntah, neurologis yaitu kebingungan dan sakit kepala³⁵. Tanda dan gejala umum yang sering dijumpai adalah demam 83-98%, batuk 76-82%, dan sesak napas atau dispnea 31-55%³⁶.

Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dapat diklasifikasikan berdasarkan derajat keparahan yaitu ringan, sedang, berat dan kritis³⁷.

a. Gejala Ringan

Gejala ringan pada pasien tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Demam, batuk, *fatigue*, anoreksia, napas pendek, mialgia merupakan gejala yang umum terjadi. Sakit tenggorokan, sakit kepala, diare, mual dan muntah, anosmia atau hilang pengecapan (*ageusia*) merupakan gejala tidak spesifik yang muncul sebelum onset gejala. Gejala lain seperti *fatigue*, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, biasanya terjadi pada pasien usia tua dan *immunocompromised*.

b. Gejala Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat, termasuk $SpO_2 > 93\%$ dengan udara ruangan.

Pada anak-anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat).

Kriteria napas cepat: usia < 2 bulan, ≥ 60 kali/menit; usia 2–11 bulan, ≥ 50 kali/menit; usia 1–5 tahun, ≥ 40 kali/menit; usia > 5 tahun, ≥ 30 kali/menit

c. Gejala Berat

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distress pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan.

Pada pasien anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini:

Sianosis sentral atau $SpO_2 < 93\%$

Distress pernapasan berat (seperti napas cepat, *grunting*, tarikan dinding dada yang sangat berat)

Tanda bahaya umum: ketidakmampuan menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang

Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea: usia < 2 bulan, ≥ 60 kali/menit; usia 2–11 bulan, ≥ 50 kali/menit; usia 1–5 tahun, ≥ 40 kali/menit; usia > 5 tahun, ≥ 30 kali/menit

d. Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, dan syok sepsis.

2.1.7 Faktor Risiko COVID-19

a. Usia Tua

Orang dewasa dengan usia > 65 tahun, memiliki risiko lebih tinggi mengalami kondisi yang lebih parah atau berat dan bahkan kematian akibat COVID-19. Seiring bertambahnya usia pada orang dewasa maka sistem kekebalan tubuh mereka mulai merespon dengan buruk dan semakin sulit untuk menghadapi infeksi. Selain itu, orang dengan usia tua cenderung memiliki penyakit kronis yang dapat meningkatkan risiko keparahan dari COVID-19³⁸.

b. Jenis Kelamin

Pada penelitian menyatakan bahwa laki-laki lebih berisiko COVID-19 karena faktor kromosom dan faktor hormon. Pada perempuan lebih terproteksi dari COVID-19 dibandingkan laki-laki karena memiliki kromosom x dan hormon seks seperti progesteron yang memainkan peranan penting dalam imunitas bawaan dan adaptif. Laki-laki biasanya karena adanya tuntutan pekerjaan dan lebih sering keluar rumah sehingga lebih rentan terpapar COVID-19.³⁹

c. Penyakit Komorbid Diabetes Melitus

Beberapa literatur menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat diabetes mellitus 1,8 kali lebih berisiko terkena COVID-19 dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat diabetes mellitus. Pasien yang diabetes mellitus dengan COVID 19 akan meningkatkan sekresi hormone hiperglikemik seperti katecolamin dan glukokortikoid dan menjadi tidak terkontrol yang akan menyebabkan peradangan sitokin yang berakibat kerusakan multiorgan.⁴⁰

d. Penyakit Komorbid Hipertensi

Beberapa literatur menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat hipertensi 2 kali lebih berisiko terkena COVID-19 dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat hipertensi. Hal ini menunjukkan penyakit komorbid hipertensi dapat memperparah prognosis COVID-19

disebabkan karena konsumsi obat ACE inhibitor dan ARB sebagai intervensi obat hipertensi ternyata dapat memperparah COVID-19.⁴⁰

e. Penyakit Komorbid Kardiovaskuler

Beberapa literatur menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat kardiovaskuler 1,8 kali lebih berisiko terkena COVID-19 dibanding dengan pasien tanpa riwayat kardiovaskuler. Pasien dengan penyakit kardiovaskuler akan diberikan obat yang mengandung ACE 2 dan ARB yang melindungi paru paru. Sedangkan SARS-CoV2 atau Corona virus menggunakan protein ACE 2 untuk memasuki sel. ACE 2 merupakan protein membrane yang memiliki fungsi fisiologis yaitu untuk proteksi paru-paru tetapi merupakan pintu masuk virus dalam tubuh yang akan menyebabkan toksisitas pada kardiovaskuler.⁴⁰

f. Penyakit Komorbid Paru Obstruktif Kronik

Beberapa literatur menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat PPOK 1,3 kali berisiko terkena COVID-19 dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat PPOK. Hal ini disebabkan pada penderita PPOK memerlukan pengobatan PPOK akan membutuhkan ACE dan ARB sebagai perlindungan fisiologis pada paru-paru akan tetapi obat tersebut akan memicu masuknya SARS-CoV-2.⁴⁰

2.1.8 Penegakan Diagnosa COVID-19

1. Anamnesis

Kriteria diagnosis kasus COVID-19 adalah hasil positif tes asam nukleat SARS-CoV-2 melalui *fluoresensi real time* (RT-PCR) pada spesimen saluran pernapasan atau spesimen darah. Pada anamnesis dapat ditemukan 3 gejala utama yaitu : demam, batuk kering (sebagian kecil berdahak) dan sulit bernapas atau sesak.

- a. Pasien dalam pengawasan (PDP) atau kasus suspek/possible
 - 1) Seseorang yang mengalami :
 - a. Demam ($>38^0$) / riwayat demam
 - b. Batuk atau pilek atau nyeri tenggorokan

- c. Pneumonia ringan sampai berat berdasarkan gejala klinis/gambaran radiologis. (Pada pasien immunocompromised presentasi kemungkinan atipikal) disertai minimal satu kondisi sebagai berikut:

Memiliki riwayat perjalanan ke wilayah/negara yang terjangkit virus corona dalam 14 hari sebelum timbul gejala

Petugas kesehatan yang sakit dengan gejala yang sama setelah merawat pasien infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) yang berat

- 2) Pasien ISPA dengan tingkat keparahan gejala ringan sampai berat dan salah satu berikut ini dalam 14 hari sebelum onset gejala:
- a. Melakukan kontak erat dengan pasien kasus terkonfirmasi atau probable COVID-19
 - b. Riwayat dengan kontak hewan penular
 - c. Mengunjungi fasilitas atau tempat umum yang terkonfirmasi COVID-19
 - d. Memiliki riwayat perjalanan ke wilayah atau negara yang terkonfirmasi COVID-19 dan memiliki riwayat demam

- b. Orang dalam Pemantauan (ODP)

Seseorang yang mengalami gejala demam atau riwayat demam tanpa pneumonia yang memiliki riwayat perjalanan ke wilayah/negara yang terjangkit, dan tidak memiliki satu atau lebih riwayat paparan diantaranya :

- a. Orang yang mengalami demam ($>38^0$) atau riwayat demam
- b. Riwayat kontak erat dengan kasus yang terkonfirmasi COVID-19

- c. Bekerja atau mengunjungi fasilitas kesehatan yang berhubungan dengan pasien konfirmasi COVID-19 diwilayah/negara yang terjangkit
 - d. Memiliki riwayat kontak dengan hewan penular (jika hewan sudah teridentifikasi)
- c. Kasus Probable

Pasien dengan pengawasan yang diperiksa untuk COVID-19 tetapi belum ada hasil pemeriksaan RT-PCR.

- d. Kasus terkonfirmasi

Seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR.

2. Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan Antigen-Antibodi

Beberapa perusahaan yang mengklaim telah mengembangkan uji serologi untuk SARS-CoV-2, namun hingga saat ini belum banyak artikel hasil penelitian alat uji serologi yang dipublikasi.² Salah satu kelemahan utama dalam melakukan uji diagnostik tes ini adalah memastikan negatif palsu. Selain itu, perlu mempertimbangkan onset paparan dan durasi gejala sebelum memutuskan pemeriksaan serologi. IgM dan IgA dilaporkan terdeteksi mulai hari 3-6 setelah onset gejala, sementara IgG mulai hari 10-18 setelah onset gejala⁴¹. Namun WHO tidak merekomendasikan pemeriksaan ini sebagai dasar diagnosis utama. Pasien yang negatif serologi masih perlu observasi dan diperiksa ulang bila dianggap ada faktor risiko tertular.

b. Pemeriksaan Virologi

Metode yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan *real-time reverse transcription- polymerase chain reaction* (rRT-PCR). Sampel dikatakan positif atau konfirmasi SARS-CoV-2 bila

rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik SARS-CoV-2 atau rRT-PCR positif betacoronavirus, yang ditunjang dengan hasil sequencing sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-CoV-2. Untuk pengambilan sampel pemeriksaan rRT-PCT disarankan pada bagian saluran pernafasan atas, dan untuk pernafasan bawah disarankan untuk pasien dengan batuk yang produktif. Swab nasopharingeal, swab orofaringeal, aspirasi hidung. Untuk sampel pada bagian saluran nafas bawah dahak, cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) dan aspirasi trakea. Hasil negatif palsu pada tes virologi dapat terjadi bila kualitas pengambilan atau manajemen spesimen buruk, spesimen diambil saat infeksi masih sangat dini, atau gangguan teknis di laboratorium. Oleh karena itu, hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi SARS-CoV-2, terutama pada pasien dengan indeks kecurigaan yang tinggi.

c. Pemeriksaan CT-Scan

Pencitraan utama yang menjadi pilihan adalah foto toraks dan *Computed Tomography Scan* toraks. Pada pemindaian CT dada pada pasien dengan pneumonia terkait COVID-19 biasanya menunjukkan *ground-glass opacification*, serta dapat dijumpai konsolidasi. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa kelainan pada CT scan dada biasanya bilateral, melibatkan lobus paru bawah, dan memiliki distribusi perifer. Efusi pleura, penebalan pleura, dan limfadenopati juga telah dilaporkan, walaupun dengan frekuensi yang lebih sedikit.

d. Pemeriksaan laboratorium

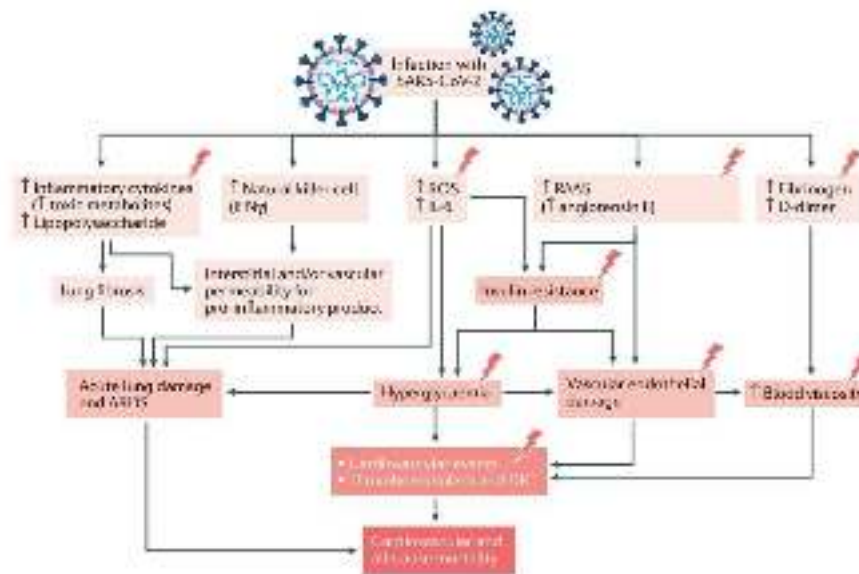
Pemeriksaan laboratorium lain seperti hematologi rutin, fungsi ginjal, hitung jenis, analisis gas darah, elektrolit, hemostasis, laktat, dan prokalsitonin dapat dikerjakan sesuai dengan indikasi. Pemeriksaan laboratorium yang paling sering ditemukan pada pasien COVID-19 adalah

lymphocytopenia, peningkatan kadar *C-reactive protein* peningkatan rasio sedimentasi eritrosit.

2.2 Diabetes Melitus dan COVID-19

Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang terjadi karena kalainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia atau peningkatan gula darah adalah efek utama pada diabetes melitus yang tidak terkontrol dan dalam jangka waktu lama bisa mengakibatkan kerusakan beberapa organ terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah.⁴² Pada pasien dengan diabetes melitus rentan terhadap infeksi karena hiperglikemia, gangguan fungsi kekebalan, komplikasi vaskular dan penyakit penyerta seperti hipertensi, dislipidemia, dan penyakit kardiovaskular. Diabetes melitus merupakan penyakit penyerta yang paling rentan terinfeksi COVID-19 dan merupakan salah satu penyakit dilaporkan diderita oleh sebagian pasien COVID-19.

Angka morbiditas dan mortalitas pada pasien DM yang terinfeksi COVID-19 sangat tinggi. Pada beberapa penelitian menyatakan bahwa 12 -16% pasien dengan penyakit parah menderita diabetes mellitus, dan mortalitas sekitar tiga kali lipat lebih tinggi pada orang dengan diabetes mellitus dibandingkan dengan tanpa diabetes melitus. Hal tersebut terkait dengan kadar gula darah, imunitas, dan juga komplikasi dari DM. Respon inflamasi dan imunitas terhadap adanya suatu infeksi dipengaruhi oleh kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan inflamasi kronik dan dapat menurunkan sel-sel imunitas.⁴²



Gambar 2.4 Mekanisme patogen potensial pada pasien dengan DMT2 dan COVID-19⁴³

Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan peningkatan tingkat mediator inflamasi dalam darah termasuk inflamasi sitokin, metabolit toksik dan lipopolisakarida. Aktivitasi sel natural killer dapat meningkat atau menurun dan produksi IFN γ dapat meningkatkan permeabilitas interstitial dan vaskular untuk produk pro-inflamasi. Peningkatan produksi spesies reaktif (ROS) dapat terjadi pada infeksi SARS-CoV-2. Efek-efek ini menyebabkan fibrosis paru, kerusakan paru-paru akut dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Produksi ROS dan aktivasi virus dari sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS) melalui peningkatan ekspresi angiotensin II dapat menyebabkan resistensi insulin, hiperglikemia dan kerusakan endotel vaskular, yang semuanya berkontribusi pada peristiwa kardiovaskular, tromboemboli dan diseminata intravaskular koagulasi (DIC). Infeksi juga menyebabkan peningkatan komponen pembekuan fibrinogen dan D-dimer, yang menyebabkan peningkatan viskositas darah dan kerusakan endotel vaskular, dan kejadian kardiovaskular terkait, tromboemboli dan DIC.⁴³

Pada penelitian SARS, ditemukan bahwa virus dapat masuk ke pulau Langerhans melalui kombinasi ke *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2), kemudian merusak sel β pankreas dan menyebabkan diabetes. ACE2

diekspresikan di berbagai jaringan dan organ tubuh manusia. Penghambatan jalur sinyal ACE2/Ang1-7 yang signifikan dan peningkatan aktivitas jalur ACE/AngII/AT1R terjadi setelah SARS-CoV-2 mengikat ACE2 *in vivo*. Kematian terjadi melalui ketidakseimbangan sistem *renin-angiotensin* (RAS) dan peningkatan tingkat faktor inflamasi. ACE2 juga merupakan reseptor SARS-CoV-2.

Diabetes melitus dapat menghambat kemotaksis neutrofil, fagositosis, dan pembunuhan mikroba intraseluler. Pada pasien diabetes mellitus terjadi penurunan imunitas adaptif yang ditandai dengan keterlambatan awal aktivasi imunitas yang dimediasi sel Th1 dan respon hiperinflamasi yang terlambat. Studi yang meneliti efek DM pada model tikus yang dimanusiakan dari infeksi MERS-CoV pada diet tinggi lemak, pada infeksi MERS-CoV penyakit ini lebih parah dan berkepanjangan pada tikus jantan diabetes dan ditandai dengan perubahan jumlah CD4⁺ dan respon sitokin yang abnormal seperti peningkatan IL17a. Pasien dengan COVID-19, jumlah sel T CD4 dan CD8 perifer rendah, tetapi dengan proporsi yang lebih tinggi dari sel T CD4⁺ Th17 yang sangat proinflamasi, serta peningkatan kadar sitokin. Kemungkinan pasien dengan diabetes melitus memiliki tanggapan antivirus IFN yang tumpul, dan aktivasi Th1/Th17 yang tertunda dapat berkontribusi sebagai respon inflamasi.⁴⁴

2.3 Rasio Neutrofil Limfosit

Rasio neutrofil limfosit merupakan hasil pembagian antara jumlah neutrofil terhadap jumlah limfosit yang didapatkan dari hasil hitung jenis leukosit dan merupakan salah satu indikator dari adanya respon inflamasi sistematis yang digunakan sebagai penentu prognosis dari pasien dengan pneumonia oleh karena virus. Peningkatan rasio neutrofil limfosit dapat merefleksikan proses inflamasi yang meningkat dan dapat berkaitan dengan prognosis yang buruk.⁴⁵ Peningkatan rasio neutrofil limfosit dan usia tersebut berhubungan dengan keparahan penyakit. Peningkatan usia dan rasio neutrofil limfosit dapat dipertimbangkan sebagai

biomarker yang independen dalam mengindikasikan outcome yang buruk. Dimana nilai normal RNL yaitu risiko rendah (< 10) dan risiko tinggi (≥ 10).

Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Neutrofil mengeluarkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dalam jumlah besar yang akan menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian ADCC (*Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell*) dapat langsung membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. Neutrofil dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti interleukin-6, interleukin-8, faktor nekrosis tumor, *granulocyte colony stimulating factor*, dan interferon-gamma factors, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endotel. Respon imun yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler, dimana secara signifikan menurunkan kadar CD4+ limfosit T dan meningkatkan CD8+ supresor limfosit T. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh karena virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit memicu progresivitas COVID-19.⁴⁵

RNL merupakan marker inflamasi dengan stabilitas dan kepekaan yang tinggi. Jumlah neutrofil yang tinggi adalah penanda proses peradangan nonspesifik yang sedang terjadi dan jumlah limfosit yang rendah adalah penanda regulasi kekebalan tubuh yang tidak adekuat. Sel darah putih dihubungkan dengan beberapa komponen pada sindrom metabolik, dan inflamasi. Hal tersebut memungkinkan bahwa terdapat hubungan dengan meningkatnya resiko kardiovaskuler pada pasien dengan toleransi glukosa terganggu. Pasien dengan diabetes melitus terjadi penurunan ekspresi dari reseptor interleukin-2 yang menyebabkan terjadinya penurunan jumlah limfosit dan peningkatan jumlah neutrofil pada pasien diabetes melitus. Inflamasi yang terjadi pada penderita diabetes mellitus berhubungan erat dengan risiko penyakit kardiovaskuler dan metabolisme. Pada pasien DM, terdapat hubungan yang signifikan antara sel darah putih dengan resistensi insulin. Leukosit memiliki peran dalam aterogenesis

dan pembentukan trombus dalam tubuh, dengan terdapat hubungan antara nilai RNL dengan prognosis penyakit kardiovaskuler pada pasien dengan sindrom metabolik.⁴⁶

2.4 C-Reactive Protein (CRP)

C-Reactive Protein (CRP) merupakan salah satu penanda inflamasi sistemik akut yang dihasilkan oleh hati dan merupakan salah satu protein fase akut. Kadar protein C-reaktif (CRP) dapat digunakan dalam diagnosis awal pneumonia, dan pasien dengan pneumonia berat memiliki kadar CRP yang tinggi. C-reaktif protein diproduksi oleh hati sebagai respon terhadap peningkatan kadar sitokin inflamasi terutama interleukin 6 (IL-6) dan tumor *necrosis factor-alpha* (TNF- α). Pada pasien dengan COVID-19 menunjukkan jumlah leukosit yang lebih tinggi dan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), IL-10, *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP1), *macrophage inflammatory protein* (MIP)1 α , dan *tumor necrosis factoralpha* (TNF- α). Kadar Interleukin-6 (IL-6) berhubungan dengan keparahan 3 kondisi pasien, semakin parah kondisi pasien, maka semakin tinggi tingkat IL-6 dan hal ini akan menstimulasi hati untuk memproduksi CRP. Pada infeksi karena virus terutama COVID-19, kadar CRP meningkat lebih dari 10 mg/L dikarenakan COVID-19 dapat memicu hiperinflamasi dan juga badai sitokin. Kadar normal CRP yaitu < 6 mg/L.

Kadar CRP yang meningkat menunjukkan bahwa terdapat inflamasi didalam tubuh, sehingga CRP sering digunakan sebagai pananda inflamasi. Terdapat peningkatan kadar CRP pada kondisi inflamasi kronis seperti diabetes melitus. Peningkatan kadar CRP pada pasien diabetes melitus dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif yang dapat memicu timbulnya penyakit komplikasi seperti retinopati, neuropati, nefropati atau penyakit kardiovaskular yaitu jantung dan stroke.⁴⁷

2.5 D-dimer

Produk degradasi fibrin yaitu D-dimer akan terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Peningkatan D-dimer dalam darah merupakan penanda trombosis. Kejadian tromboemboli, terutama tromboemboli vena merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Inflamasi sistemik dan badai sitokin yang ditimbulkan oleh SARS-CoV-2 dapat menyebabkan gangguan pembekuan darah yang akan meningkatnya kadar D-dimer.¹¹ Penanda gangguan koagulasi (*disseminated intravascular coagulation/DIC*) menunjukkan hasil yang meningkat secara merata, bahwa gangguan koagulasi terjadi pada pasien COVID-19 dengan diabetes melitus tanpa memandang derajat berat ringannya gejala saat masuk. Peningkatan D-dimer sering ditemukan pada pasien COVID-19 berat dan rentan untuk terjadinya ARDS dan dan kematian. Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien yang memiliki tingkat D-dimer lebih dari 0,5 g/ml memiliki risiko dua kali lipat lebih tinggi untuk menjadi kasus penyakit yang parah dan risiko kematian empat kali lipat lebih tinggi daripada mereka yang memiliki tingkat D-dimer kurang dari 0,5 g/ml.⁴⁸

2.6 Kadar Gula Darah

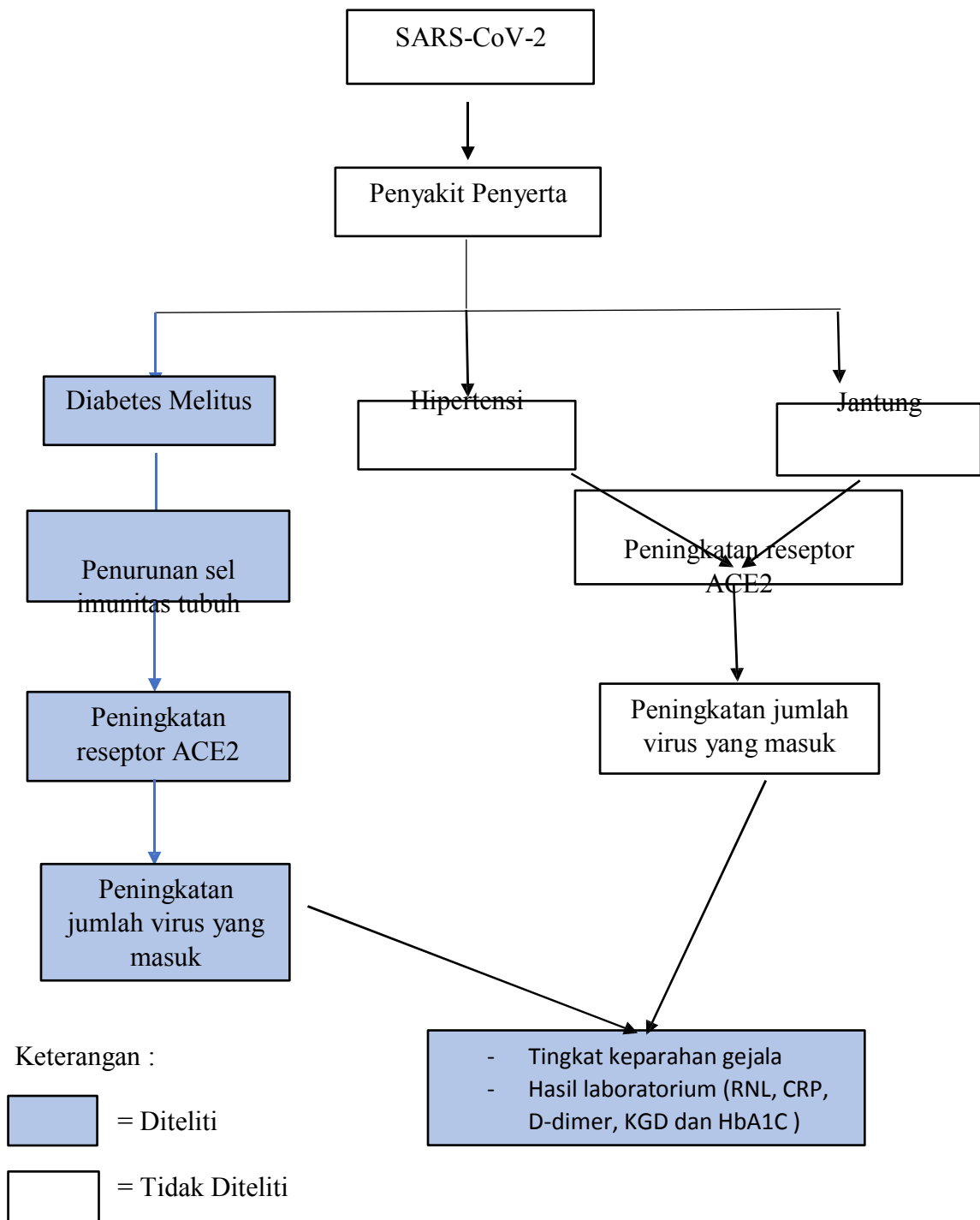
Kadar gula darah (KGD) merupakan glukosa yang terdapat dalam darah yang terbentuk dari karbohidrat dalam makanan yang disimpan sebagai glikogen di hati. Kadar gula darah juga sebagai sumber energi utama bagi sel tubuh di otot dan jaringan. Ada beberapa jenis pemeriksaan kadar gula darah yaitu pertama, pemeriksaan kadar gula darah sewaktu adalah pemeriksaan gula darah yang dilakukan setiap waktu, tanpa ada syarat puasa dan makan. Nilai normal dari hasil pemeriksaan kadar gula darah sewaktu yaitu antara 80-144 mg/dl. Pasien akan berpuasa selama 8-10 jam jika akan dilakukan pemeriksaan kadar gula darah puasa. Hipertensi, gagal ginjal dan penyakit jantung koroner merupakan beberapa faktor risiko yang menyebabkan kadar gula darah puasa menjadi tidak terkontrol. Pemeriksaan KGD bertujuan untuk mengetahui apakah ada reaksi hiperglikemik

atau hipoglikemik. Standar untuk pemeriksaan ini dilakukan dalam waktu minimal 3 bulan sekali. Kadar gula darah normal pada saat puasa yaitu 70- 100 mg/dl. Pemeriksaan kadar postprandial atau dilakukan 2 jam setelah makan dimana kadarnya ≤ 180 mg/dL. Kadar glukosa darah sewaktu yang meningkat yaitu ≥ 200 mg/dL yang disertai dengan gejala polifagia, polidipsia, poliuria dan penurunan berat badan sudah cukup untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus.⁴⁹

2.7 HbA1C

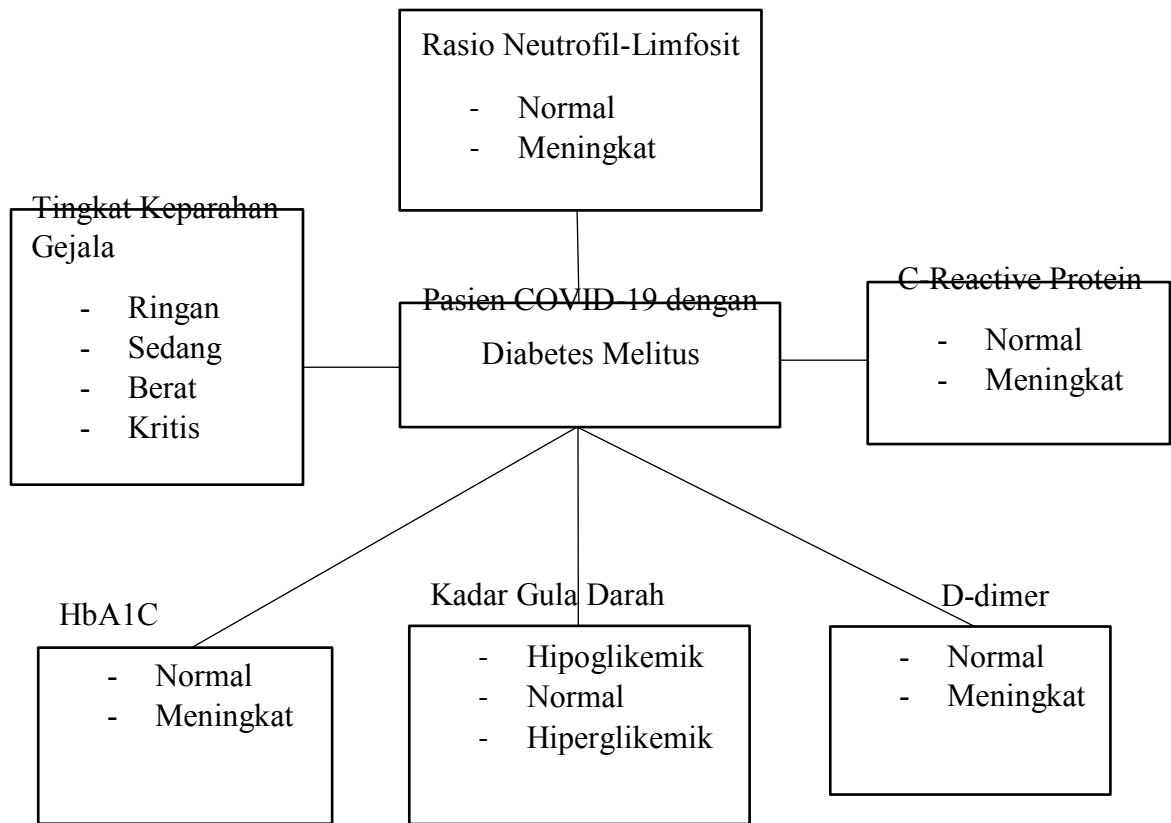
Hemoglobin A1c atau HbA1c adalah suatu zat yang terbentuk dan merupakan komponen minor dari hemoglobin yang berikatan dengan glukosa. Pengendalian glukosa darah pada penderita diabetes melitus dapat dilihat dari dua hal yaitu Gula Darah Sewaktu (GDS) dan pemeriksaan *Glycate Hemoglobin* (HbA1c). Kadar gula darah yang semakin tinggi maka molekul hemoglobin yang berkaitan dengan gula pun semakin banyak. Pada pasien diabetes melitus pemeriksaan ini penting dilakukan pasien setiap 3 bulan sekali. Pasien didiagnosa menderita penyakit DM apabila kadar HbA1c lebih dari 6,5%. Apabila kadar HbA1c pada pasien diabetes mellitus di bawah 6,5 % dapat dinyatakan bahwa pasien memiliki kadar gula yang baik. Pasien akan berisiko atau rentan untuk mengalami komplikasi jika kadar HbA1C $\geq 8\%$.⁵⁰

2.8 Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Kerangka Konsep

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan *cross-sectional* dimana penelitian ini dilakukan hanya dalam satu kali pada waktu yang sama berdasarkan data sekunder yaitu rekam medik.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Murni Teguh Memorial Hospital Medan di Jalan Jawa No. 2 Kota Medan, Sumatera Utara.

3.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November-Desember 2021.

3.3 Populasi Penelitian

3.3.1. Populasi Target

Populasi target dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan komorbid Diabetes Melitus di Rumah Sakit Kota Medan.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan komorbid Diabetes Melitus di Murni Teguh Memorial Hospital Medan tahun 2020.

3.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.4.1. Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan komorbid Diabetes Melitus di Murni Teguh Memorial Hospital Medan tahun 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4.2 Cara Pemilihan Sampel

Cara pemilihan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan metode *total sampling* yaitu seluruh kasus penderita COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus yang tercatat di rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi akan dipakai sebagai sampel pada penelitian ini.

3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien rawat inap diabetes melitus dengan COVID-19 yang hasil PCR terkonfirmasi positif COVID-19
2. Pasien dengan data rekam medik yang lengkap (Gejala klinis, RNL, *C-Reactive Protein*, D-dimer, KGD, HbA1C)

3.5.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan data rekam medik yang tidak lengkap
2. Pasien COVID-19 dengan penyakit komorbid lain

3.6. Prosedur Kerja

1. Peneliti meminta surat izin penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen untuk melakukan penelitian.
2. Setelah mendapatkan izin dari Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen, peneliti memberikan surat permohonan izin kepada Murni Teguh Memorial Hospital Medan.
3. Setelah mendapatkan izin penelitian dari pihak Murni Teguh Memorial Hospital Medan, peneliti menindak lanjutinya dengan memilih sampel kepada bagian Rekam Medik Murni Teguh Memorial Hospital Medan.
4. Kemudian peneliti memeriksa kelengkapan data sampel
5. Peneliti melakukan analisis data rekam medis

3.7. Identifikasi Variabel

Variabel pada penelitian adalah tingkat keparahan gejala, Rasio Neutrofil Limfosit, *C-Reactive Protein* (CRP), D-dimer, KGD dan HbA1C.

3.8 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Tingkat Keparahan Gejala	Derajat keparahan pasien COVID-19 dilihat berdasarkan gejala yang tercatat pada rekam medis.	Anamnesis/ Gejala klinik (Rekam Medik)	1. Gejala Ringan 2. Gejala Sedang 3. Gejala Berat 4. Kritis	Ordinal
Rasio Neutrofil-Limfosit	Pemeriksaan yang dilakukan untuk menilai hasil pembagian kadar neutrofil absolut dengan kadar limfosit absolut sebagai tanda adanya peradangan. Normal : < 3,13 Meningkat : > 3,13	Pemeriksaan laboratorium	1. Normal 2. Meningkat	Ordinal
CRP (<i>C-Reactive</i>)	C-reactive protein adalah	Pemeriksaan laboratorium	1. Normal 2. Meningkat	Ordinal

<i>Protein)</i>	<p>protein fase akut sebagai penanda inflamasi yang terdapat dalam serum yang diinduksi oleh IL-6 di hepar</p> <p>Normal : < 6 mg/L</p> <p>Meningkat : > 6 mg/L</p>			
D-dimer	<p>D-dimer adalah produk degradasi fibrin yang berguna untuk mengetahui abnormalitas pembentukan bekuan darah atau kejadian trombotik dan untuk menilai adanya pemecahan bekuan atau proses fibrinolitik.</p> <p>Normal : < 0,5 g/ml)</p> <p>Meningkat :</p>	<p>Pemeriksaan laboratorium</p>	<p>1. Normal 2. Meningkatkan</p>	<p>Ordinal</p>

Pemeriksaan KGD (Kadar Gula Darah)	<p>> 0,5 g/ml)</p> <p>Pemeriksaan yang dilakukan untuk menilai jumlah kadar gula darah</p> <p>Nilai normal :</p> <p>KGD sewaktu : 80-144 mg/dL</p> <p>KGD puasa : 70-100mg/dL</p> <p>KGD 2 jam setelah makan (postprandia) : ≤ 180mg/dL</p>	Pemeriksaan laboratorium	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoglikemia /menurun 2. Normal 3. Hiperglikemia/ meningkat 	Ordinal
Pemeriksaan HbA1c	<p>Pemeriksaan yang dilakukan untuk menilai kadar HbA1c</p> <p>Normal : < 6,5 %</p> <p>Meningkat : ≥ 6,5 %</p>	Pemeriksaan laboratorium	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal 2. Meningkat 	Ordinal

3.9 Analisis Data

Setelah data terkumpul dan diperiksa kelengkapan data, kemudian dilakukan pengecekan *editing, coding, entry, cleaning* dan *saving & analysis* data. Kemudian data dianalisis dengan menggunakan perangkat lunak komputer dan dianalisis secara univariat untuk melihat gambaran tingkat keparahan gejala, RNL, *C-Reactive Protein*, D-dimer, KGD dan HbA1C pada penderita COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus di Murni Teguh Memorial Hospital Medan pada Tahun 2020.