

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Pasien

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar HbA1c terhadap derajat keparahan pasien COVID-19 dengan DM yang dilakukan di RSUD Haji Provinsi Jawa Timur tahun 2020 sampai 2022. Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa pasien dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Faktor-faktor yang mungkin mempengaruhi yaitu:

1. Sitem imun

Sistem imun bawaan pada wanita lebih tinggi yang dimediasi oleh beberapa reseptor sehingga pengenalan komponen virus lebih cepat dan lebih tinggi. Hal ini mengakibatkan produksi Interferon type I dan sitokin proinflamasi lebih tinggi.

2. Efek hormone

Beragamnya efek hormon wanita terhadap fungsi kekebalan tubuh menunjukkan respon berbeda pada infeksi virus. Kadar esterogen pada wanita bervariasi selama siklus menstruasi. Kadar esterogen yang rendah dapat mengakibatkan respon imun Th1 dan produksi IL-4 dan interferon alpha lebih tinggi, sedangkan kadar esterogen yang tinggi dapat menghambat respon Th-2 dan respon imun humoral.

3. Penyakit kardiovaskuler sebelumnya

Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskuler yang terjadi sebelumnya dapat menyebabkan prognosis yang buruk. Hal ini

diebabkan oleh efek eritmogenik dari COVID-19. Peningkatan peradangan (sitokin inflamasi terutama IL-6) mengakibatkan risiko pemanjangan interval QT dan aritmia. Hal ini dapat mengancam jiwa. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa laki-laki lebih banyak terkena penyakit kardiovaskuler aterosklerotik dan laki-laki juga memiliki risiko lebih tinggi terkena fibrilasi atrium dan kematian jantung mendadak.

4. Pola koagulasi

Terjadinya DIC (*Dissaminated Intravascular Coagulation*) yang terjadi pada 76% laki-laki dapat mengakibatkan kejadian pembekuan pembuluh darah yang terlalu aktif dan dapat mengakibatkan penggumpalan darah yang berlebih, kemudian terjadi sumbatan. Hal ini dapat mengakibatkan kerusakan organ. Kemudian pada penelitian sebelumnya didapatkan laki-laki memiliki risiko 3,6 kali lebih tinggi terkena tromboemboli vena berulang.

5. Merokok dan alkohol

Kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol juga dapat menyebabkan kerusakan paru-paru yang progresif yang dapat berisiko terkena infeksi (Capuano et al., 2020).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan pada tahun 2020 sampai 2021, persentase usia pasien COVID-19 pada rata-rata usia 7 tahun sebesar 0,0023%, rata-rata usia 30 tahun sebesar 0,0573%, rata-rata usia 60 tahun sebesar 1,0035%, rata-rata usia 90 tahun sebesar 20,3292% (Team, 2022). Hal ini menunjukkan semakin tinggi usia pasien, semakin tinggi pula faktor risiko terinfeksi COVID-19. Maka dari itu, pada penelitian ini karakteristik berdasarkan usia pasien COVID-19 dengan DM RSUD Haji Provinsi Jawa Timur tahun 2020 sampai 2022 menggunakan usia

produktif (15-64 tahun). Berdasarkan yang didapatkan didapatkan bahwa usia sampel termuda yaitu 26 tahun dan usia sampel tertua yaitu 64 tahun. Sampel usia terbanyak yaitu 61 tahun dan usia rata-rata yang didapatkan pada data yaitu usia 53 tahun.

Jumlah sampel pada penelitian ini didapatkan, pada tahun 2020 terdapat 50 pasien, tahun 2021 terdapat 32 pasien dan tahun 2022 terdapat 14 pasien. Temuan-temuan dari hasil radiologi pasien COVID-19 bervariasi sesuai dengan perjalanan stadium infeksi. Dalam dua hari pertama sejak timbulnya gejala, lebih dari 50% pada pemeriksaan radiologi ditemukan hasil yang normal. Pada fase awal (1 minggu pertama), banyak ditemukan kekeruhan ground-glass dengan atau tanpa pelebaran pembuluh darah. Kemudian 2-3 minggu setelah infeksi ditemukan tanda-tanda pneumonia yang terlihat dari hasil radiologi (Landete et al., 2020).

Karakteristik berdasarkan *outcome* pasien setelah dirawat di RS yaitu pada tahun 2020 pasien yang dinyatakan pulang dengan kondisi meninggal relative banyak, berbeda dengan tahun 2021 dan 2022 pasien yang dinyatakan pulang dengan perbaikan relative banyak. Rata-rata kadar HbA1c pada pasien DM dapat meningkatkan risiko kematian pada pasien COVID-19. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa tingkat mortalitas pasien COVID-19 tinggi pada kelompok pasien dengan diabetes mellitus yang tidak terkontrol (Hunafa et al., 2021).

Karakteristik berdasarkan derajat keparahan COVID-19 pada penelitian ini menunjukkan bahwa, pada tahun 2020 mayoritas pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan DM termasuk derajat sedang dengan jumlah 30 (60%). Pada tahun 2021 mayoritas pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan DM termasuk derajat sedang

dengan jumlah 13 (41%). Pada tahun 2022 mayoritas pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan DM termasuk derajat ringan dengan jumlah 10 (71,42%).

Pandemi COVID-19 berlangsung hingga mencapai tiga gelombang akibat dari mutasi SARS-CoV 2. Varian alpha pertama kali ditemukan pada September 2020 di Britania Raya, varian ini menyebar sangat cepat dan sudah terdeteksi pada 80 negara di Dunia. Kemampuan transmisi dari varian ini yaitu 43-82%, namun tidak mempengaruhi keparahan penyakit (Susilo et al., 2022). Oleh karena itu, pada penelitian diketahui sampel paling banyak yaitu pada tahun 2020 dengan jumlah 50 sampel dengan mayoritas dengan derajat ringan.

Pada akhir tahun 2020, tepatnya pada Oktober 2020 ditemukan varian SARS CoV-2 yaitu varian delta yang pertama kali ditemukan di India. Varian delta lebih berbahaya dari virus asli, bahkan dapat menyebabkan tingkat keparahan yang serius. Varian ini juga dinilai memerlukan pengobatan dua kali lebihh dibandingkan dengan varian lainnya (Santoso, 2022). Di Indonesia, tepatnya bulan Mei 2021 ditetapkan sebagai gelombang kedua pandemi COVID-19. Oleh karena itu, pada tahun 2021 banyak ditemukan pasien dengan hasil radiologi yang menunjukkan gambaran pneumonia sehingga banyak pasien masuk derajat sedang, berat, hingga kritis. Pada gelombang kedua ini, Indonesia juga sudah mulai melakukan program vaksinasi COVID-19. Hal ini menunjukkan jumlah terinfeksi COVID-19 di tahun 2021 mengalami penurunan dari tahun 2020.

Kemudian pada akhir tahun 2021 ditemukan varian baru, yaitu omicron. Gejala yang ditimbulkan pada varian ini cenderung memiliki penyakit ringan (Bangsa, 2022). Penularan omicron lebih mudah pada individu yang belum mendapatkan

vaksin, sedangkan persentase vaksinasi COVID-19 di Indonesia pada tahun 2022 sudah mencapai 86% (Kemkes, 2022). Oleh karena itu, pada penelitian ini ditemukan sampel pada tahun 2022 kebanyakan pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan DM termasuk derajat ringan.

6.2 Rata-rata HbA1c dari Penelitian Sebelumnya pada pasien COVID-19

Berdasarkan hasil penelitian ini, didapatkan pasien dengan kadar HbA1c yang terkontrol ($<7\%$) sejumlah 14 pasien dengan mayoritas berada pada COVID-19 dengan derajat ringan dan sedang. Pada pasien dengan kadar HbA1c yang tidak terkontrol ($\geq 7\%$) sejumlah 82 pasien dengan mayoritas berada pada COVID-19 dengan derajat sedang.

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan pada 132 sampel menunjukkan rata-rata HbA1c pada pasien dengan derajat ringan yaitu 5,7%, rata-rata pasien dengan derajat sedang 6,4%, dan rata-rata nilai HbA1c pasien dengan derajat berat yaitu 7.5%. Hal ini menunjukkan bahwa infeksi COVID-19 dapat memperburuk metabolisme glukosa yang abnormal. Faktor-faktor yang dapat menyebabkan metabolisme glukosa yang tidak normal yaitu terjadinya kerusakan sel dan resistensi insulin. Beberapa virus dapat berkaitan secara langsung dengan kerusakan sel yang ada di pankreas. Enzim ACE 2 sebagai reseptor SARS-CoV-2 memiliki ekspresi yang lebih tinggi pada jaringan endokrin pankreas dibandingkan dengan jaringan eksokrin. Selain itu, faktor peradangan yang dilepaskan sebagai respons SARS-CoV 2 juga dapat menyebabkan kerusakan sel dan resistensi insulin yang dapat mengakibatkan metabolisme glukosa yang tidak normal (Z. Wang et al., 2020).

6.3 Hubungan kadar HbA1c terhadap derajat keparahan COVID-19

Berdasarkan hasil pada penelitian ini, diketahui pasien COVID-19 dengan DM pada tahun 2020 sampai 2022 di RSUD Haji Provinsi Jawa Timur dengan jumlah 96 pasien didapatkan pasien dengan nilai HbA1c $\geq 7\%$ (tidak terkontrol) sejumlah 82 pasien dengan persentase 86,4%. Jumlah ini lebih banyak dibandingkan dengan jumlah pasien dengan nilai HbA1c $< 7\%$ (terkontrol) sejumlah 14 pasien dengan persentase 14,6%. Kemudian dilakukan pengujian dengan *Fisher Exact Test* didapatkan nilai *p-value* sebesar 0,13 yang menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan kadar HbA1c secara signifikan dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien dengan menderita diabetes mellitus.

Secara fisiologis, pemeriksaan HbA1c lebih relevan mendeteksi hiperglikemia karena memberikan nilai rata-rata glukosa darah dalam tiga bulan terakhir. Terjadinya hiperglikemia dapat menyebabkan akumulasi AGEs melalui proses glikasi non-enzimatik yang didorong oleh difusi. Berlebihnya akumulasi AGEs dapat mengakibatkan hilangnya fungsi paru melalui penurunan kekuatan otot paru dan kapasitas rekoil elastis (B. Wang et al., 2021).

Pada penelitian sebelumnya, menunjukkan bahwa beberapa faktor yang mempengaruhi pengendalian kontrol glikemia pada pasien DM yaitu aktifitas fisik dan pengetahuan pasien mengenai diabetes mellitus (Boku, 2019). Selain itu juga terdapat faktor obesitas dan kondisi psikologis pasien. Pada penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa temperamen siklotimik, cemas dan depresi berkorelasi dengan kontrol glikemik yang lebih buruk (Lesiewska et al., 2021).

Pengelolaan tingkat glikemia dalam jangka panjang berpotensi memiliki peran penting dalam mengurangi risiko berkembangnya derajat keparahan COVID-19. Hiperglikemia mengganggu fungsi kekebalan tubuh, kadar enzim-2 pengubah angiotensin yang berfungsi sebagai pintu masuk SARS-CoV-2 mengalami peningkatan pada pasien COVID-19 dengan DM (Patel et al., 2020). Pada penelitian sebelumnya menyebutkan, pasien dengan kontrol glikemia yang buruk menunjukkan risiko penggunaan alat bantu/ventilator dibandingkan dengan pasien yang memiliki kontrol glikemia yang baik (B. Wang et al., 2021).

Penelitian yang dilakukan di Perancis menunjukkan bahwa pemeriksaan glikemia jangka panjang berdasarkan hasil kadar HbA1c tidak berdampak pada derajat keparahan infeksi atau angka kematian pada pasien yang dirawat di Rumah Sakit (Cariou et al., 2021). Meskipun pengelolaan glikemia jangka panjang tidak berdampak langsung pada derajat keparahan dan angka kematian akibat infeksi SARS-CoV-2, namun pengelolaan glikemia yang baik selama rawat inap di Rumah Sakit dapat berhubungan dengan penurunan angka kematian (Sardu et al., 2020). Selain itu, pada penelitian Zhu dkk, menunjukkan tingkat kematian pasien rawat inap di Rumah Sakit akibat infeksi SARS-CoV-2 dengan kontrol glikemia yang baik (kadar glukosa 70 – 180 mg/dL) lebih rendah daripada pasien dengan hiperglikemia (kadar > 180 mg/dL). Mempertahankan kadar glikemik yang optimal telah dikaitkan dengan penurunan sitokin inflamasi dan faktor koagulasi (Patel et al., 2020).

Pada penelitian ini, rata-rata waktu pengambilan data kadar HbA1c yaitu 2-3 hari dari awal pasien masuk Rumah Sakit dan terdiagnosis COVID-19. Pada penelitian sebelumnya telah menunjukkan kadar HbA1c saat masuk Rumah Sakit

tidak ada hubungan dengan COVID-19. Namun, penelitian lainnya menunjukkan adanya hubungan yang signifikan kadar HbA1c yang diukur dalam waktu 6 bulan terhadap derajat keparahan penyakit COVID-19. Periode kontrol glikemik yang lebih lama (2 sampai 3 tahun) pada pasien dengan riwayat DM berhasil mengidentifikasi HbA1c sebagai faktor risiko signifikan terhadap tingkat keparahan COVID-19 dan berfungsi sebagai parameter klinis untuk menilai penggunaan ICU. Dapat disimpulkan bahwa kontrol glikemik yang tidak memadai dari waktu ke waktu dapat menyebabkan berkembangnya penyakit penyerta. Kejadian beberapa penyakit penyerta DM berkorelasi signifikan dengan kadar HbA1c longitudinal dalam 2 tahun. HbA1c longitudinal berkaitan dengan patofisiologi perkembangan COVID-19, dapat digunakan untuk menilai risiko perawatan intensif saat masuk Rumah Sakit agar dapat dilakukan perawatan dan pemantauan yang tepat (B. Wang et al., 2021).

Beberapa jenis obat yang dapat diresepkan untuk pasien DM yaitu obat penurun glukosa (metformin dan insulin). Diantara beberapa obat untuk pasien DM, kombinasi penggunaan obat penurun glukosa dengan kortikosteroid dikaitkan dengan penurunan risiko keparahan COVID-19. Penggunaan metformin dikaitkan dengan risiko penggunaan ICU yang lebih rendah. Selain kontrol glikemik, efek yang menguntungkan dari metformin yaitu anti-inflamasi sebagai penghambatan masuknya virus dan dapat membantu mencegah pasien DM menjadi derajat kritis. Dapat diartikan bahwa penggunaan metformin berpotensi memiliki riwayat diabetes yang lebih pendek dan tingkat keparahan penyakit penyerta diabetes yang lebih rendah, tetapi juga harus disesuaikan dengan kondisi komorbid yang lain. Kemudian disebutkan juga kelompok pasien yang menggunakan kombinasi

metformin dan insulin menunjukkan efek paling baik dibandingkan dengan penggunaan metformin saja. Hal ini menunjukkan bahwa kontrol glikemik yang lebih intensif dapat mengurangi risiko derajat keparahan COVID-19 pada pasien DM (B. Wang et al., 2021).

Selain untuk penanda glikemia, HbA1c juga menjadi penanda stress oksidatif dimana terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh. Pasien kritis COVID-19 yang membutuhkan intubasi di ruang ICU mengalami stress oksidatif yang tinggi. Kadar HbA1c yang tinggi mungkin berhubungan dengan stress oksidatif dalam jumlah besar. Pengendalian dan pemantauan hiperglikemia sangat penting untuk terapi yang ditargetkan untuk pasien, HbA1c dapat menjadi alat klinis penilaian risiko awal kontrol glikemia. HbA1c berdampak pada glukosa di rumah sakit dan dapat mempengaruhi faktor rawat inap, seperti pengobatan insulin di Rumah Sakit, intervensi Rumah Sakit yang memicu hiperglikemia lainnya, tingkat keparahan penyakit saat perawatan, dan untuk memprediksi angka kematian (A, Zheng et al., 2020).

Penelitian yang dilakukan di Tiongkok, menunjukkan faktor risiko yang berhubungan dengan derajat keparahan dan kondisi kesehatan yang buruk selain dari kondisi riwayat penyakit komorbid (hipertensi dan diabetes mellitus) yaitu usia lanjut dan obesitas. Perjalanan penyakit yang parah berkaitan dengan kerusakan organ terutama jantung, hati, dan ginjal. Selain itu, terjadinya peradangan dan koagulasi juga dapat mempengaruhi kondisi klinis pasien COVID-19. Selain itu, kebiasaan merokok, waktu tunggu yang lama saat infeksi untuk mendapatkan perawatan di Rumah Sakit, faktor gaya hidup, faktor demografi, dan wanita pasca menopause (Wolff et al., 2021).

