

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Pengertian dan Etiologi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan istilah kolektif gangguan metabolisme heterogen yang temuan utamanya adalah hiperglikemia kronis. Penyebabnya adalah gangguan sekresi insulin atau efek insulin yang terganggu dan atau keduanya. (Astrid Petersmann *et al.*, 2019). Diabetes merupakan penyakit kronis yang terjadi baik ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Insulin adalah hormon yang mengatur gula darah. Hiperglikemia, atau peningkatan gula darah, adalah efek umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan seiring waktu menyebabkan kerusakan serius pada banyak sistem tubuh, terutama saraf dan pembuluh darah (World Health Organization, 2020).

2.1.2 Klasifikasi dan Tanda Gejala Diabetes Mellitus

Menurut badan kesehatan dunia (World Health Organization, 2020). Klasifikasi dan tanda gejala dari penyakit diabetes mellitus adalah sebagai berikut :

- a) Diabetes tipe 1 (sebelumnya dikenal sebagai *insulin-dependent, juvenile or childhood-onset*) ditandai dengan produksi insulin yang kurang dan membutuhkan pemberian insulin setiap hari. Penyebab diabetes tipe 1 ataupun cara untuk mencegahnya masih belum diketahui. Tanda gejala diabetes tipe 1 berupa ekskresi urin yang berlebihan (*Polyuria*), haus

(*Polydipsia*), rasa lapar terus-menerus (*Polyphagia*), penurunan berat badan, perubahan penglihatan, dan kelelahan. Gejala ini bisa terjadi secara tiba-tiba.

b) Diabetes tipe 2 (sebelumnya disebut *non-insulin-dependent, or adult-onset*) disebabkan oleh penggunaan insulin yang tidak efektif oleh tubuh. Mayoritas penderita diabetes memiliki diabetes tipe 2. Jenis diabetes ini sebagian besar disebabkan oleh kelebihan berat badan dan kurangnya aktivitas fisik. Gejalanya mungkin mirip dengan diabetes tipe 1, tetapi seringkali tidak terdeteksi, penyakit ini dapat didiagnosis beberapa tahun setelah komplikasi muncul. Sampai saat ini, diabetes jenis ini hanya terlihat pada orang dewasa tetapi sekarang semakin sering terjadi pada anak-anak.

c) Diabetes Gestasional, Diabetes gestasional adalah hiperglikemia dengan nilai glukosa darah di atas normal terjadi selama kehamilan. Wanita dengan diabetes gestasional berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi selama kehamilan dan saat melahirkan. Serta anak-anak mereka juga berisiko tinggi terkena diabetes tipe 2 di masa mendatang. Diabetes gestasional didiagnosis melalui skrining prenatal, bukan melalui gejala yang dilaporkan.

d) *Impaired Glucose Tolerance* (IGT) dan *Impaired Fasting Glycaemia* (IFG). IGT dan IFG adalah kondisi perantara dalam transisi antara normalitas dan diabetes. Orang dengan IGT atau IFG berisiko tinggi berkembang menjadi diabetes tipe dua.

2.1.3 Diagnosis dan Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Diagnosis diabetes mellitus dapat ditegakkan dengan melakukan salah satu pemeriksaan kadar gula darah dalam plasma antara lain : Pemeriksaan FPG (*Fasting Plasma Glucose*) ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), pemeriksaan 2-h PG (2 *hour Plasma Glucose*) ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L), pemeriksaan Hemoglobin A1C ≥ 6.5 % (48 mmol/mol) dan pasien dengan gejala khas hiperglikemia dapat dilakukan pemeriksaan kadar gula darah acak dengan nilai >200 mg/dL (11.1 mmol/L) (*American Diabetes Association, 2020*).

Prinsip penatalaksanaan diabetes adalah mengontrol stabilitas gula darah dalam rentang normal dengan cara memberikan terapi insulin, Studi telah menunjukkan bahwa dosis berdasarkan berat badan adalah cara yang efektif dan aman untuk memperkirakan kebutuhan insulin. Total perkiraan dosis harian insulin pada pasien non-kritis antara lain : Insulin 0.4 unit/kg berat badan pada pasien dengan normal BMI (*Body Mass Index*), BG (*Blood Glucose*) 140-200 mg/dL dan A1C dalam batas normal. Insulin 0.5 unit/kg berat badan pada pasien dengan BMI 25-30, BG >200 mg/dl, dan A1C tidak terkontrol. Insulin 0.2–0.3 unit/kg berat badan pada pasien dengan resiko tinggi mengalami hipoglikemia (Usia >70 , Gagal ginjal kronis, Hemodialisa, Penyakit liver dan *Underweight*). Serta insulin 0.6 unit/kg berat badan pada pasien dengan kondisi insulin *resistance* (BMI >30 dan sedang menjalani terapi *glucocorticosteroid*) (Faisal A Aljehani, Katalina Funke, Kathie L Hermayer. 2020).

2.2 *Coronavirus Disease 2019*

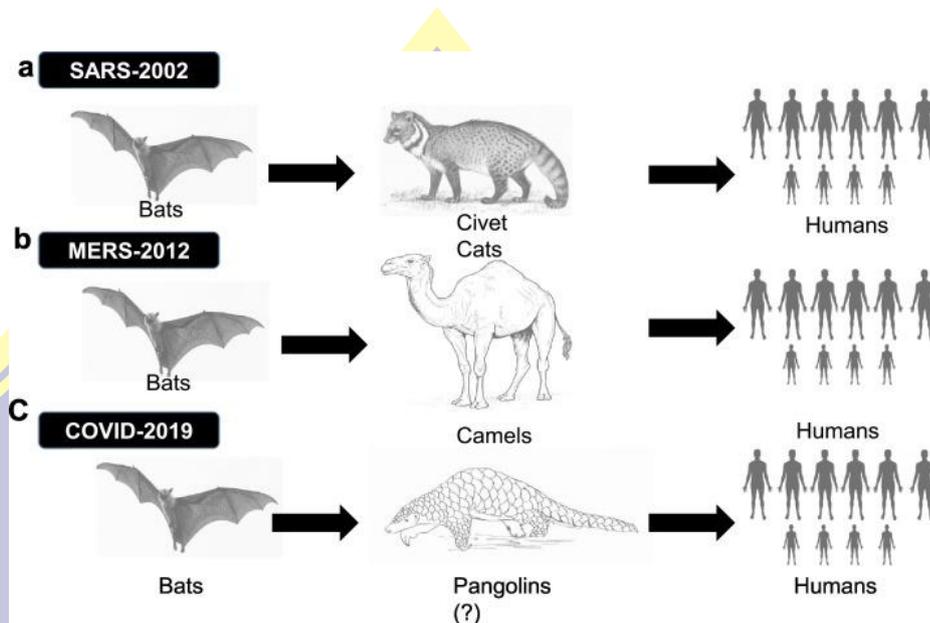
2.2.1 Pengertian *Coronavirus Disease*

Coronavirus merupakan keluarga besar virus korona yang dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Pada manusia, beberapa virus korona diketahui menyebabkan infeksi saluran pernapasan mulai dari flu biasa hingga penyakit yang lebih parah seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). *Coronavirus* yang paling baru ditemukan menyebabkan penyakit *coronavirus* adalah COVID-19. COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus korona yang paling baru ditemukan. Virus dan penyakit baru ini tidak diketahui sebelum wabah dimulai di Wuhan, Cina, pada Desember 2019. COVID-19 sekarang menjadi pandemi yang menyerang banyak negara secara global (*World Health Organization*, 2020).

2.2.2 Etiologi dan Patogenesis

Pada mulanya diketahui virus ini mungkin memiliki kesamaan dengan SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) dan MERS CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*). Virus ini memiliki *host* yang disukai dan menatap untuk menyebabkan penyakit. *coronavirus family* telah ada selama bertahun-tahun dan merupakan virus zoonosis ditemukan pada kelelawar, unta, dan kucing. Virus dari *family* ini tidak memilih manusia sebagai *host* karena suhu tubuh yang tinggi (37° C), Suhu kelangsungan hidup virus korona mungkin di bawah 35° C. Namun, akibat mutasi pada virus korona, beberapa anggota *family* ini dapat bertahan hidup pada manusia. Bukti mutasi genetik tersebut terlihat pada wabah korona pertama tahun 2002. Namun, SARS tidak dapat menyebar secara efektif ke seluruh populasi seperti saat ini. Perubahan genetik (mutasi) mungkin

juga menyebabkan *coronavirus family* ini menyebar kembali dan menjadi pandemi terbaru seperti yang terjadi di Cina pada Desember 2019 yang diberi nama SARS CoV-2. Penyakit yang disebabkan oleh virus ini bernama *coronavirus disease 2019 (COVID-19)* (Vallamkondu J, *et al*, 2020). Adapun rute transmisi virus korona pada manusia dijelaskan pada gambar dibawah ini :



Gambar 2.1. Rute transmisi virus korona pada manusia (J. Vallamkondu, *et al*, 2020)

2.2.3 Tanda Gejala dan Tingkat Keparahan Penyakit

Presentasi klinis dan gejala COVID-19 bervariasi dalam frekuensi dan tingkat keparahan. Gejala klinis mayor adalah demam, batuk, mialgia atau kelelahan, ekspektorasi dan dyspnea. Adapun gejala minor meliputi sakit kepala atau pusing, diare, mual dan muntah. Hasil klinis pemeriksaan laboratorium menunjukkan limfositopenia, peningkatan kadar *C-reactive protein (CRP)*, peningkatan *lactic dehydrogenase (LDH)*, dan leukositopenia. Gejala klinis secara umum menunjukkan adanya infeksi virus pada sistem pernapasan (Long-quan Li, *et al*. 2020).

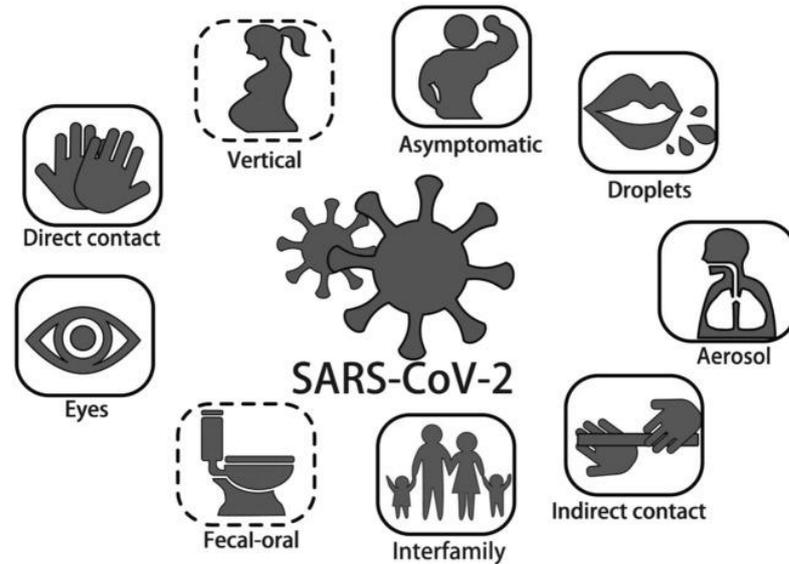
Menurut Zu ZY, *et al.* (2020). Tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19 berdasarkan manifestasi klinis dibagi dalam 4 katagori sebagaimana dijelaskan dalam tabel berikut:

Tabel 2.1. Kriteria keparahan penyakit COVID-19 (ZI Yue Zu, *et al.* 2020)

<i>Type</i>	<i>Findings</i>
<i>Mild</i>	Gejala klinis ringan (demam $<38^{\circ}\text{C}$, dengan atau tanpa batuk, tidak <i>dispnea</i> , tidak <i>gasping</i> , tidak ada penyakit kronis, gejala berkurang tanpa pengobatan). <i>No imaging findings of pneumonia.</i>
<i>Moderete</i>	Demam, gejala pernapasan, <i>Imaging findings of pneumonia.</i>
<i>Severe</i>	Gangguan pernapasan, RR ≥ 30 kali per menit, SpO ₂ $\leq 93\%$ saat istirahat dan Pa O ₂ / Fi O ₂ ≤ 300 mm Hg.
<i>Critical</i>	<i>Respiratory Failure</i> , membutuhkan bantuan mekanis. Syok. Kegagalan organ “ <i>ekstrapulmoner</i> ”, membutuhkan perawatan intensif.

2.2.4 Penularan Virus

Menurut Xu G, *et al.* (2020), penularan virus COVID-19 antar manusia ke manusia melalui 7 transmisi (droplet, kontak langsung, kontak tidak langsung, penularan melalui orang dengan tanpa gejala, penularan antar keluarga, transmisi aerosol dan transmisi okuler). Sedangkan dugaan transmisi *Fecal-oral* dan *Vertical Transmission* masih belum terkonfirmasi. Dalam hal ini dapat pula dijelaskan pada gambar sebagai berikut :



Gambar 2.2. Mode Penularan COVID-19. *Bingkai yang sempurna telah dikonfirmasi sedangkan bingkai bertitik belum dikonfirmasi (Xu G, *et al.* 2020)

2.2.5 Faktor Resiko Keparahan Penyakit COVID-19

Banyak faktor yang berkontribusi terhadap keparahan penyakit pada pasien COVID-19 diantaranya adalah sifat patogenesis dari virus itu sendiri, menurut Kampuraj *et al.*, (2020). Menyatakan bahwa COVID-19 dapat menyebabkan keparahan penyakit dengan mempengaruhi aktivasi sel mast, stres psikologis, *cytokine storm* dan peradangan pada sistem saraf. Faktor-faktor lain yang ikut berkontribusi terhadap keparahan penyakit COVID-19 diantaranya adalah layanan kesehatan, paparan pekerjaan, hingga resiko lingkungan seperti polusi, tetapi ada satu kondisi dimana dapat memperparah perjalanan penyakit yaitu respon imunitas itu sendiri (peradangan), kerusakan paru-paru serius yang disebabkan oleh respons imun yang terlalu kuat ditandai dengan terciptanya banyak produk inflamasi yang disebut dengan badai sitokin (*cytokine storm*), Banyak sel darah putih membuat sitokin, tetapi sel khusus yang disebut monosit dan makrofag tampaknya menjadi penyebab terbesar dalam menghasilkan

cytokine storm. Ketika dikontrol dengan benar, sel-sel ini adalah kekuatan penyembuh untuk mendeteksi, menghancurkan ancaman, membersihkan, memperbaiki jaringan yang rusak, dan membawa sel-sel kekebalan lain untuk membantu. Namun pada kasus COVID-19 yang parah, cara kerja monosit dan makrofag mengalami kegagalan fungsi terutama pada pasien diabetes dan obesitas (Sheena Cruickshank, 2020). Data secara konsisten menunjukkan bahwa orang dewasa yang lebih tua dan mereka yang memiliki beberapa kondisi medis yang mendasari berada pada risiko tertinggi untuk mengalami keparahan penyakit, diantara pasien yang dirawat di Rumah sakit, pasien yang mengalami keparahan secara signifikan adalah kelompok usia lebih tua dan lebih cenderung memiliki penyakit penyerta lainnya seperti diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, tekanan darah tinggi dan penyakit keganasan (Suxin Wan, *et al.* 2020).

2.2.6 Diagnosis dan Penatalaksanaan

Identifikasi patogen virus penyebab infeksi saluran pernapasan sangat penting untuk memilih pengobatan dan penatalaksanaan yang tepat, mengendalikan pandemi, dan mengurangi dampak ekonomi COVID-19 di Cina dan dunia. Untuk mendiagnosis COVID-19 pada infeksi saluran pernapasan akut, dilakukan RT-PCR (*Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*) secara rutin digunakan untuk mendeteksi virus penyebab dari sekret pernapasan. Diagnosis lanjutan untuk memperjelas hasil pemeriksaan dilakukan CT Scan. Temuan CT Scan yang khas dapat membantu skrining awal kasus dugaan dan diagnosis COVID-19. Penatalaksanaan COVID-19 hingga saat ini tidak ada terapi spesifik anti virus COVID-19. pasien dengan pneumonia yang terinfeksi COVID-19 menerima agen antibakteri, 90% mendapat terapi antivirus, dan 45%

mendapat metilprednisolon. Uji klinis sedang dilakukan untuk menyelidiki efektifitas obat antivirus baru, *convalescent plasma transfusion* dan vaksin (Zhai P, et al. 2020).

2.3 Hubungan Diabetes Mellitus dengan COVID-19

2.3.1 Diabetes dan Infeksi Pernapasan

Diabetes dikaitkan dengan risiko morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada penyakit menular. Secara *in-vitro* telah terlihat bahwa hiperglikemia kronis dapat mengubah sistem kekebalan bawaan yang bekerja pada kemotaksis, fagositosis, dan aktivitas bakterisidal dari neutrofil dan makrofag. Glikasi protein komplemen dan imunoglobulin mengurangi efektivitas biologisnya. Sebuah studi prospektif mendokumentasikan bahwa, pada pasien rawat inap, hiperglikemia merupakan prediksi risiko yang lebih tinggi mengalami penyakit pneumonia. Pada model percobaan hewan, hiperglikemia menyebabkan peradangan dan parenkim paru serta kerusakan vaskular, peningkatan kadar glukosa yang terdeteksi di saluran pernapasan dapat menyebabkan peningkatan pertumbuhan patogen yang mengurangi pertahanan kekebalan lokal. Sebuah studi prospektif mengamati bahwa diabetes melitus yang tidak terdiagnosis pada *community-acquired pneumonia* lazim mengalami kematian jangka panjang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes mellitus. Meskipun efek patogenik diabetes pada sistem kekebalan belum sepenuhnya dipelajari, studi ini menyoroti gagasan bahwa pencegahan hiperglikemia dan diabetes harus mengurangi kejadian penyakit menular dalam jangka panjang. Diantara infeksi paru-paru, tuberkulosis adalah yang paling sering dikaitkan dengan diabetes. Secara global, 15% kasus tuberkulosis diperkirakan disebabkan oleh Diabetes Mellitus dan

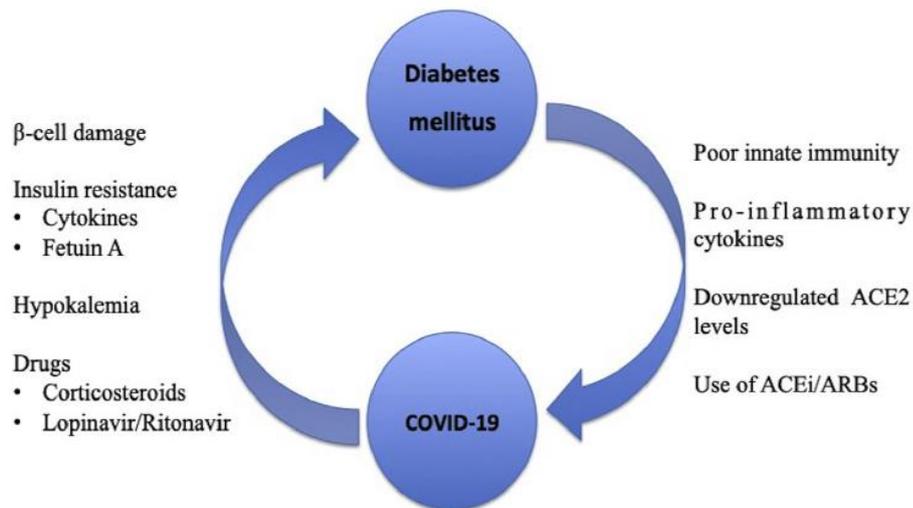
diperkirakan bahwa malfungsi monosit pada pasien dengan diabetes dapat berkontribusi pada peningkatan kerentanan terhadap tuberkulosis dan/atau prognosis yang lebih buruk. Predisposisi pasien diabetes terhadap infeksi paru-paru adalah konsekuensi dari disregulasi metabolik dan imunosupresi yang diinduksi diabetes (Visca D, *et al.* 2018).

2.3.2 Implikasi dan Prognosis

Diabetes Mellitus (DM) meningkatkan risiko kerentanan terhadap keparahan infeksi saluran pernapasan secara umum, termasuk bakteri gram negatif, *Staphylococcus aureus*, jamur (mis. kandidiasis) dan *Mycobacterium tuberculosis* (TB). Diabetes mellitus adalah faktor risiko yang diketahui memperburuk infeksi terkait virus korona yang menyebabkan penyakit pernapasan, termasuk *Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus* (SARS-CoV) yang terjadi pada tahun 2002, dan *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus* (MERS-CoV) yang muncul di Arab Saudi pada tahun 2012. Data epidemiologi mengungkapkan Diabetes mellitus sebagai komorbiditas utama yang terkait dengan keparahan penyakit infeksi MERS-CoV (Thomas M. Barber, 2020).

2.3.3 Interaksi Dua Arah Antara Diabetes dan COVID-19

Keparahan penyakit pada pasien COVID-19 saling berkaitan antara karakteristik penyakit itu sendiri (COVID-19) dan respon tubuh menghadapi keadaan gangguan metabolisme glukosa pada pasien dengan komorbid diabetes mellitus. Interaksi dua arah antara diabetes mellitus dan COVID-19 di perlihatkan dalam gambaran sebagai berikut:



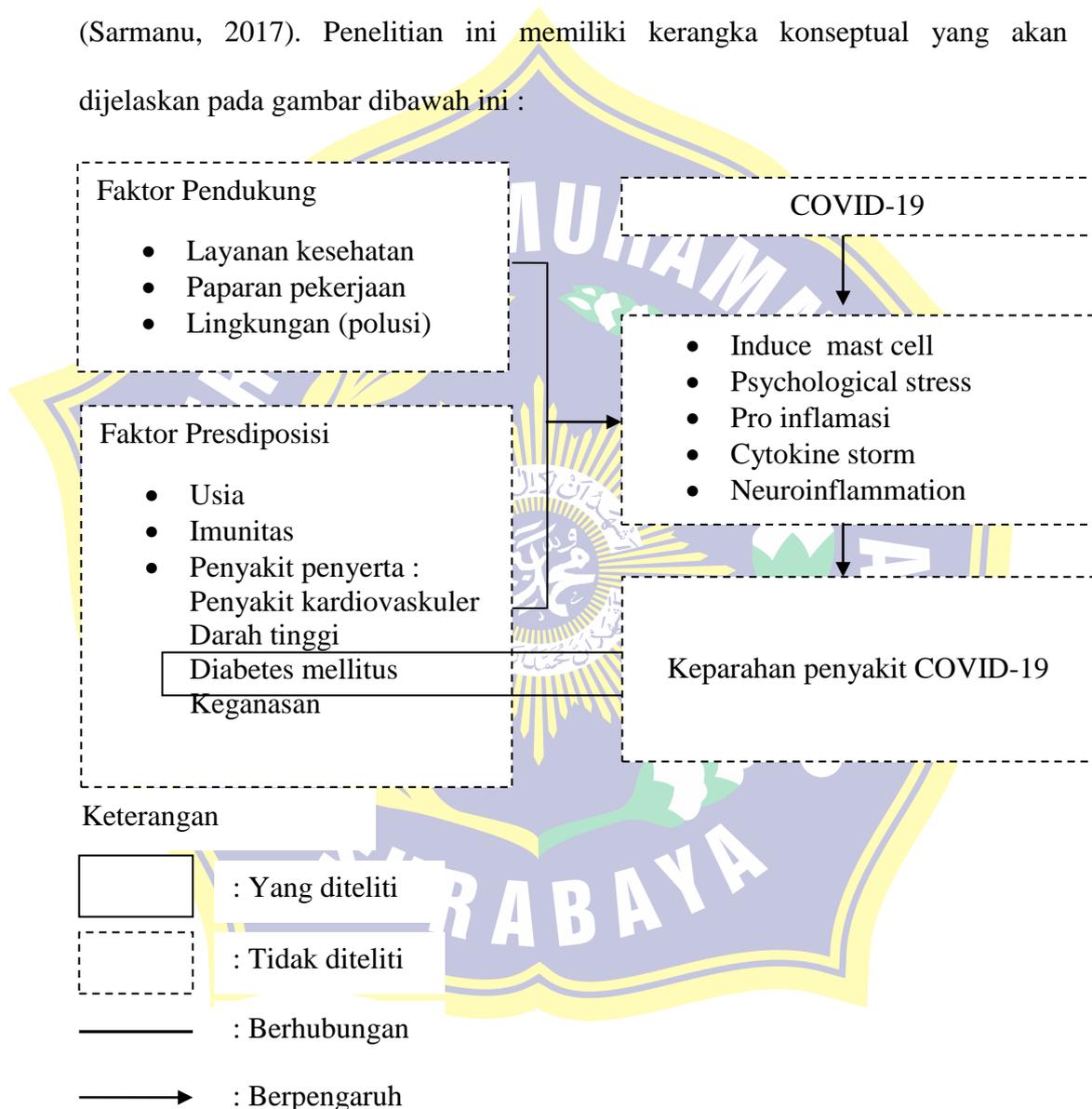
Gambar. 2.3. Interaksi dua arah, diabetes mellitus dan COVID-19 (R. Pal, S.K. Bhadada, 2020)

Diabetes mellitus merupakan keadaan pro-inflamasi yang ditandai dengan respons sitokin tidak wajar dan berlebih, telah digambarkan pada pasien COVID-19 dimana kadar interleukin-6 (IL-6), Protein C-reaktif dan serum feritin secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan diabetes mellitus dibandingkan mereka yang tidak. Ini menunjukkan bahwa orang dengan diabetes lebih rentan terhadap *Inflammatory Cytokine Storm* yang pada akhirnya mengarah ke ARDS, Shock dan keparahan penyakit COVID-19. Selain itu, studi lainnya menunjukkan pada Pasien COVID-19 dengan diabetes memiliki kadar D-dimer lebih tinggi yang memungkinkan *Hemostatic system* aktif secara berlebihan, dalam keadaan hiperkoagulasi pro-trombotik yang mendasari cenderung terjadi dengan adanya diabetes, aktivasi berlebih dari koagulasi dalam COVID-19 dapat menyebabkan komplikasi tromboemboli yang fatal dan akhirnya menyebabkan kematian (R. Pal, S.K. Bhadada, 2020).

Studi terdahulu berdasarkan pandemi SARS pada tahun (2003) menunjukkan bahwa COVID-19 dapat memperburuk keadaan kontrol glikemik pada orang dengan Diabetes yang sudah ada sebelumnya, disebabkan oleh penyakit kritis (yaitu, *Stress Hyperglycemia*). Studi terdahulu lainnya telah melaporkan bahwa pasien dengan SARS (disebabkan oleh SARS-CoV) yang belum pernah menerima pengobatan dengan glukokortikoid memiliki kadar glukosa plasma puasa yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan pasien pneumonia non-SARS. Ini dijelaskan berdasarkan kerusakan pada sel- β pankreas yang dimediasi oleh SARS-CoV. Serta ACE2 di *Pancreatic Islets*. Selain itu, COVID-19 dapat memperburuk resistensi insulin. pada orang dengan diabetes (khususnya mereka yang obesitas dan memiliki beberapa komponen resistensi insulin selain defisiensi insulin absolut). Bahkan COVID-19 ringan dapat menyebabkan lingkungan pro-inflamasi, yang dibuktikan dengan jumlah IL-6, IL-1 β yang tinggi, *tumor-necrosis factor- α* (TNF α), monosit Chemoattractant protein-1 (MCP-1) dan protein-10 yang dapat diinduksi yang selanjutnya dapat menyebabkan menurunkan sensitivitas insulin. Selain itu, obesitas biasanya juga dikaitkan dengan diabetes tipe 2 cenderung lebih memperburuk respon sitokin, sehingga semakin memperburuk resistensi insulin (R. Pal, S.K. Bhadada, 2020).

2.4 Kerangka Konseptual

Kerangka konseptual berisi tentang variabel yang diteliti, dapat berisi pengaruh atau hubungan antara variabel satu dengan variabel lainnya. Pengertian variabel adalah konsep yang dapat diukur dan hasil pengukurannya bervariasi (Sarmanu, 2017). Penelitian ini memiliki kerangka konseptual yang akan dijelaskan pada gambar dibawah ini :



Gambar 2.4 Kerangka konsep *literature review* status diabetes mellitus terhadap tingkat keparahan penyakit COVID-19

Dari kerangka konsep yang penulis munculkan di atas bahwa dalam keparahan penyakit pada pasien COVID-19 dipengaruhi oleh respon tubuh menghadapi infeksi virus diantaranya adalah *induce mast cell*, *psychological stress*, *Pro inflamasi*, *Cytokine storm* dan *neuroinflammation*. Respon tubuh tersebut yang menjadi penentu prognosis dan keparahan pada penyakit COVID-19. Faktor lain yang berkontribusi terhadap respon tubuh terkait penyakit COVID-19 adalah faktor pendukung dan faktor presdiposisi, faktor pendukung secara tidak langsung berkontribusi terhadap respon tubuh terhadap infeksi COVID-19 diantaranya adalah layanan kesehatan, paparan pekerjaan dan lingkungan (polusi). Sedangkan faktor presdiposisi yang secara langsung berkontribusi terhadap respon tubuh adalah usia, imunitas dan penyakit penyerta seperti penyakit kardiovaskuler, darah tinggi, penyakit keganasan dan diabetes mellitus. Dalam literatur review ini penulis tidak meneliti semua faktor yang berkontribusi terhadap tingkat keparahan penyakit COVID-19. Peneliti dalam hal ini hanya meneliti tentang penyakit penyerta diabetes mellitus yang berkontribusi terhadap tingkat keparahan penyakit COVID-19.