



Original Article

Karakteristik dan Keluaran Pasien COVID-19 dengan DM di RS Umum Pusat Dr. Kariadi (Tinjauan pasien periode Maret–Juli 2020)

Tania Tedjo Minuljo¹, Yohana Prima Ceria Anindita¹,
Heri Nugroho Hario Seno¹, Tjokorda Gde Dalem Pemayun¹, Muchlis Achsan Udji Sofro²

¹Divisi Endokrin Metabolik, KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi/
Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Divisi Tropik Infeksi, KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi/
Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.473>

Diajukan: 28 Juli 2020
Diterima: 10 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:

Divisi Endokrin Metabolik,
KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi/
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:

Tania Tedjo Minuljo
Jl. Dr.Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

tania_bule@yahoo.com

Latar belakang : Jawa Tengah merupakan propinsi dengan kasus COVID-19 terbanyak ke-4 di Indonesia (lebih dari 8.000 kasus). RS Umum Pusat Dr. Kariadi (RSDK) sebagai RS rujukan memiliki 436 kasus terkonfirmasi COVID-19 per 10 Juli 2020. Diabetes mellitus (DM) diketahui menurunkan sistem imun dan memperburuk reaksi inflamasi. Karakteristik dan keluaran pasien COVID-19 dengan DM di RSDK belum pernah dilaporkan sebelumnya.

Metode : Data dari rekam medis RSDK. Diagnosis DM: riwayat DM dan/atau GDS >200 mg/dL atau HbA1c >7%. Diagnosis COVID-19: PCR usapan nasofaring-orofaring positif. Karakteristik dasar : usia, jenis kelamin, keluhan, riwayat kontak, riwayat perjalanan, jenis dan tempat perawatan, lama perawatan, komorbid, serta terapi DM. Pemeriksaan penunjang : GDS, HbA1c, kreatinin, saturasi O₂, *C-reactive protein* (CRP), prokalsitonin, *D-dimer*, dan fibrinogen dikelompokkan berdasarkan keluaran (hidup vs. mati); dilakukan uji beda. Analisis dengan SPSS v.24 (IBM, New York, USA).

Hasil : Pasien COVID-19 dengan DM periode Maret – 10 Juli 2020 sebanyak 42 dari total 436 kasus (9,63%). Pria lebih banyak (59,5%). Kasus terbanyak usia >50 tahun (64,3%). Batuk, demam, dan sesak nafas adalah keluhan tersering. Mayoritas pasien menyangkal riwayat kontak ataupun bepergian (>75%). Hampir separuh perlu perawatan intensif sejak awal (40,5%). Komorbid terbanyak hipertensi. Separuh kasus mendapat insulin. Persentase kematian 42,9% (18 dari 42). Rerata kendali glikemik (HbA1c 9,7%) dan saturasi O₂ (Sat O₂ 90%) buruk. Rerata penanda gangguan koagulasi (*D-dimer*, fibrinogen) dan inflamasi akut (CRP, prokalsitonin) meningkat, berturut-turut 3937,4 ng/mL; 496,1 mg/dL; 16,6 mg/L; 12 ng/mL. Tidak ada beda bermakna antara kelompok hidup dan mati.

Simpulan : Mortalitas dan morbiditas COVID-19 sangat tinggi pada DM. Hampir seluruh pasien mengalami gangguan koagulasi dan inflamasi akut.

Kata kunci : COVID-19, DM, RS Kariadi

Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 and DM at Dr. Kariadi General Hospital (Evaluation of patients from March to July 2020)

Abstract

Background : Central Java province has the 4th largest cases of COVID-19 in Indonesia with more than 8.000 cases. Dr. Kariadi General Hospital (RSDK) is one of the referral hospital with 436 confirmed cases of COVID-19 until July 10th 2020. Diabetes mellitus (DM) known to decrease the immune system and worsens the inflammatory reaction. The characteristics and outcomes of patients with COVID-19 and DM in the RSDK have not been reported yet.

Methods : Data were taken from the RSDK medical record. Diagnosis of DM : history of diabetes and/or RBG >200 mg/dL or HbA1c >7%. Diagnosis of COVID-19 infection : positive PCR from nasopharyngeal-oro-pharyngeal smear. Baseline characteristics : age, sex, chief complaints, contact and travel history, type and place of care, duration of treatment, comorbidity, and diabetes treatment options. Laboratory result : RBG, HbA1c, creatinine, O₂ saturation, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, D-dimers, and fibrinogen were grouped according to patient output (life vs. death) and different tests was performed. Data analysis was performed with SPSS v.24 (IBM, New York, USA).

Results : The number of patients with COVID-19 and DM was 42 out of 436 cases (9.63%). Men was more prevalent (59.5%). Most cases were >50 years of age (64.3%). Cough, fever, and shortness of breath were the most prevalent chief complaints. The majority of patients denied contact or travel history (>75%). Nearly half of the cases needed intensive care (40.5%) at arrival. Hypertension was the no.1 comorbid. Half cases received insulin therapy. Percentage of death was 42.9% (18 out of 42). Average of glycemic control (HbA1c 9.7%) and O₂ saturation (Sat O₂ 90%) were poor. Coagulation (D-dimer, fibrinogen) and acute inflammatory (CRP, procalcitonin) markers were increased, respectively 3937.4 ng/mL; 496.1 mg/dL; 16.6 mg/L; 12 ng/mL. There was no significant difference between the life and death groups.

Conclusion : Mortality and morbidity of patients with COVID-19 and DM was very high. Almost all patients suffered from disseminated intravascular coagulation (DIC) and severe acute inflammation.

Keywords : COVID-19, DM, Kariadi Hospital

PENDAHULUAN

Pandemi *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) atau lebih dikenal sebagai *Coronavirus disease* (COVID-19) belum berakhir.^{1,2} Beberapa negara seperti Jepang, China, dan Amerika Serikat bahkan telah melaporkan adanya gelombang penyebaran kedua (*second wave*).² Kasus COVID-19 yang pertama kali dilaporkan di Propinsi Wuhan China pada Desember 2019 telah menginfeksi lebih dari 12 juta jiwa di seluruh dunia dan menyebabkan lebih dari setengah juta jiwa meninggal. Asia Tenggara menyumbang lebih dari 1 juta kasus dengan lebih 28.000 kematian. Hal ini menyebabkan beban kesehatan, sosial, dan ekonomi yang sangat berat di seluruh penjuru dunia.²

Indonesia menempati urutan ke-24 kasus COVID-19 terbanyak di dunia berdasarkan data Gugus Tugas Penanganan COVID-19 tanggal 26 Juli 2020. Kasus COVID-19 terkonfirmasi di Indonesia telah mencapai lebih dari 98.000 kasus. Jawa Tengah merupakan propinsi dengan jumlah kasus terbanyak ke-4 di Indonesia dengan lebih dari 8.000 kasus (8,2% dari seluruh kasus di Indonesia).³ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi (RSDK) yang merupakan satu dari sekian banyak RS rujukan kasus COVID-19 di Jawa Tengah, sampai tanggal 10 Juli 2020 telah memeriksa dan merawat 436 kasus terkonfirmasi COVID-19 (positif dari pemeriksaan

polymerase chain reaction/PCR dari usapan nasofaring-orofaring).⁴

Respon inflamasi dan imunitas terhadap adanya suatu infeksi dipengaruhi oleh kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan inflamasi kronik dan di sisi lain menurunkan daya juang sel-sel imunitas. Infeksi khususnya dalam hal ini infeksi virus bisa bermanifestasi lebih berat pada pasien dengan diabetes mellitus (DM). Sejarah membuktikan bahwa virus Corona baik pada kasus *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) maupun *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) menyebabkan konsekuensi berat termasuk kematian yang lebih tinggi pada pasien dengan DM tipe 2.^{5,6} Data yang dikeluarkan Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018 menyatakan bahwa prevalensi DM di seluruh dunia diperkirakan sekitar 8,5% dan Indonesia merupakan negara dengan populasi DM terbesar ke-5 di dunia.⁷ Kunjungan pasien DM di RSDK baik rawat jalan maupun rawat inap mencapai lebih dari 1000 kasus per tahun.

Data terkait dampak COVID-19 terhadap pasien dengan DM belum banyak dilaporkan di Indonesia. Studi sebelumnya menyebutkan bahwa pasien dengan DM tipe 2 memiliki risiko morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi bila terinfeksi COVID-19.⁸⁻¹⁰ Kami merangkum dan mengamati karakteristik dan keluaran

pasien COVID-19 dengan DM di RSDK selama bulan Maret hingga 10 Juli 2020.

METODE

Resume dan analisis observasional retrospektif dilakukan terhadap data rekam medis pasien COVID-19 dengan DM yang diperiksa maupun dirawat di RSDK selama bulan Maret hingga 10 Juli 2020. Pengambilan data dari Sistem Informasi Manajemen (SIM) RSDK telah mendapatkan izin dari Ketua Tim COVID-19 RSDK.

Pasien yang dimasukkan dalam analisis adalah pasien dengan diagnosis DM berdasarkan anamnesis atau adanya penggunaan obat pengendali DM dan/atau didapatkan hasil pemeriksaan GDS >200 mg/dL atau HbA1c >7%.¹¹ Diagnosis COVID-19 ditegakkan berdasarkan pemeriksaan PCR usapan orofaring-nasofaring yang positif. Karakteristik dasar yang kami amati adalah usia, jenis kelamin, keluhan utama saat datang ke RS, ada tidaknya riwayat kontak dengan pasien suspek COVID-19, ada tidaknya riwayat perjalanan ke luar kota/luar negeri, jenis dan tempat perawatan, lama perawatan, komorbid, serta pilihan terapi diabetes. Hasil laboratorium penunjang yang diperiksa saat awal masuk RS berupa kadar glukosa darah sewaktu (GDS), HbA1c, kreatinin, saturasi O₂, D-dimer, fibrinogen, C-reactive protein (CRP), dan prokalsitonin kami kelompokkan dan bandingkan antara pasien yang hidup dan mati. Frekuensi dan proporsi dilaporkan untuk variabel kategori sementara rerata dan standar deviasi dilaporkan untuk variabel kontinyu. Analisis data dilakukan dengan *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) v.24 (IBM, New York, USA).

HASIL

Karakteristik Dasar

Kasus terkonfirmasi COVID-19 yang melakukan pemeriksaan ataupun dirawat di RSDK selama periode Maret–10 Juli 2020 sebanyak 436 pasien dan yang menderita DM ada 42 pasien (9,6%). Pasien pria lebih banyak dibandingkan wanita (25 pasien; 59,5%). Usia pasien sangat bervariasi mulai dari yang termuda usia 31 tahun hingga di atas 70 tahun, tetapi kasus terbanyak didominasi kelompok lansia awal hingga manula (64,3%). Klasifikasi usia ini dibuat berdasarkan kriteria yang dikeluarkan oleh Departemen Kesehatan (Depkes) tahun 2009.¹²

Keluhan awal yang membuat pasien memeriksakan diri ke RSDK sebagian besar adalah keluhan khas terkait infeksi saluran nafas seperti batuk, demam, dan sesak nafas (terjadi pada sepertiga hingga separuh kasus). Lemas dan nyeri kepala juga banyak dijumpai. Keluhan yang tidak khas namun cukup besar prevalensinya adalah keluhan gastrointestinal seperti

mual, muntah, dan diare (10,3%). Satu pasien (2,4%) tidak merasakan adanya keluhan apapun.

Sembilan pasien (21,4%) mengatakan dengan jelas adanya riwayat kontak dengan kasus suspek COVID-19 seperti misalnya merasa kontak/tertular dari anggota keluarga lain yang sudah terlebih dulu sakit. Mayoritas pasien tidak didapatkan adanya riwayat kontak (76,2%) dan 1 orang pasien (2,4%) mengaku tidak tau. Tujuh pasien (16,7%) diketahui memiliki riwayat perjalanan ke luar kota maupun ke luar negeri dalam periode 2 minggu terakhir sebelum merasakan gejala, sisanya (83,3%) mengatakan tidak ada riwayat perjalanan ke luar kota / luar negeri. Pasien COVID-19 dengan DM yang datang ke RSDK sebagian besar bukan dirujuk dari RS lain (85,7%) dan hanya 6 pasien (14,3%) yang merupakan kasus rujukan.

Pasien COVID-19 dengan DM di RSDK tidak semuanya menjalani rawat inap, 6 pasien (14,3%) kondisinya baik dan diizinkan melakukan isolasi mandiri. Pasien yang memerlukan rawat inap kami kategorikan menjadi 3 kelompok yaitu; 1) pasien Instalasi Gawat Darurat (IGD) yaitu pasien yang kondisi saat datang di IGD sudah buruk sehingga meninggal sebelum dipindahkan ke ruang isolasi atau Instalasi Rawat Intensif (IRIN), 2) pasien IRIN yaitu pasien yang sejak datang telah indikasi memerlukan perawatan/alat bantu nafas di IRIN, dan 3) pasien ruang isolasi yaitu pasien yang datang dengan keluhan ringan sampai sedang sehingga belum indikasi rawat intensif. Pasien kategori 3 adalah yang terbanyak di antara seluruh kasus COVID-19 dengan DM yang memerlukan rawat inap di RSDK (45,2%). Lama masa rawat inap bervariasi mulai dari 1 hari hingga 30 hari dengan rata-rata masa perawatan 11,67 hari.

Kami mendapatkan data komorbid seperti hipertensi, penyakit jantung, penyakit saraf, gangguan ginjal, dan beberapa lainnya. Hipertensi merupakan komorbid terbanyak (26%). Ada kasus-kasus khusus seperti pasien dengan infeksi tuberkulosis paru, HIV dan hamil, serta rheumatoid arthritis.

Pilihan terapi diabetes yang digunakan selama perawatan pada kasus COVID-19 secara khusus kami amati dan tampak bahwa separuh kasus (21 pasien; 50%) diberikan insulin baik itu pemberian intravena maupun sub kutan. Pemberian insulin ada yang disertai dengan pemberian obat hipoglikemik oral (OHO) dan ada yang tidak. Enam pasien mendapatkan kombinasi beberapa OHO tanpa insulin (14,3%) dan 15 pasien tidak ada data terkait obat DM yang digunakan selama perawatan (35,7%). Rangkuman karakteristik dasar pasien COVID-19 dengan DM di RSDK dapat dilihat pada Tabel 1.

Keluarannya pasien

Kasus kematian yang kami dapatkan pada pasien COVID-19 dengan DM cukup besar yaitu 18 kematian

TABEL 1
Karakteristik Dasar Pasien COVID-19 dengan DM (n=42)

Variabel		n (%)	
Usia (tahun)	31–40	5 (11,9)	
	41–50	10 (23,8)	
	51–60	16 (38,1)	
	61–70	7 (16,7)	
	>70	4 (9,5)	
Jenis kelamin	Pria	25 (59,5)	
	Wanita	17 (40,5)	
Keluhan awal	Batuk	23 (54,8)	
	Demam	20 (47,6)	
	Sesak nafas	18 (42,8)	
	Lemas	14 (33,3)	
	Nyeri kepala	9 (21,4)	
	Pilek	4 (9,5)	
	Mual/muntah	4 (9,5)	
	Nyeri tenggorokan	3 (7,1)	
	Diare	2 (4,8)	
	Penurunan kesadaran	1 (2,4)	
	Tanpa gejala	1 (2,4)	
	Riwayat kontak suspek COVID-19	Ada	9 (21,4)
		Tidak ada	32 (76,2)
Tidak tau		1 (2,4)	
Riwayat perjalanan luar kota/negeri	Ada	7 (16,7)	
	Tidak ada	35 (83,3)	
Jenis perawatan	Rawat inap: a) Instalasi Gawat Darurat	5 (11,9)	
	b) Instalasi Rawat Intensif	12 (28,6)	
	c) Ruang Isolasi	19 (45,2)	
	Rawat jalan	6 (14,3)	
Rerata lama perawatan (hari)		11,67 (1–30)	
Komorbid	Hipertensi	11 (26)	
	Penyakit jantung	4 (9,5)	
	Penyakit neurologi	3 (7,1)	
	Gangguan fungsi ginjal (CKD*)	3 (7,1)	
	Obesitas	2 (4,8)	
	Kehamilan dan persalinan	2 (4,8)	
	Tuberkulosis paru	1 (2,4)	

TABEL 1
Karakteristik Dasar Pasien COVID-19 dengan DM

Variabel	n (%)
Penyakit hepar	1 (2,4)
Penyakit kulit	1 (2,4)
Sepsis	1 (2,4)
HIV**	1 (2,4)
Gastroenteritis	1 (2,4)
Artritis	1 (2,4)
Tanpa komorbid	1 (2,4)
Terapi DM	
Insulin	21 (50)
Insulin + OHO***	6 (14,3)
Tanpa keterangan	15 (35,7)

*CKD : Chronic Kidney Disease

**HIV : Human Immuno-Deficiency Virus

***OHO : Obat Hipoglikemik Oral

dari total 42 pasien (42,9%). Semua pasien yang datang dalam kondisi berat dan memerlukan perawatan di IRIN berujung pada kematian terlepas dari digunakan atau tidaknya alat bantu nafas. Hampir seluruh pasien dengan kondisi ringan sampai sedang yang dirawat di ruang isolasi bisa pulang dalam keadaan sehat; hanya 1 pasien yang kemudian mengalami gagal nafas dan meninggal.

Data laboratorium dan data klinis yang kami harapkan bisa dianalisis lebih lanjut seperti kadar GDS, HbA1c, kreatinin, saturasi O₂, *D-dimer*, fibrinogen, CRP, dan prokalsitonin tidak didapatkan secara lengkap pada semua pasien. Data penunjang yang ada kami tampilkan dalam bentuk rerata keseluruhan dan rerata pada masing-masing kelompok keluaran (hidup vs. mati) agar didapatkan gambaran umum dan perbandingan (Tabel 2).

Rerata GDS lebih tinggi pada kelompok pasien yang meninggal, demikian pula pasien dengan kadar GDS tertinggi sebesar 921 mg/dL juga dijumpai pada kelompok meninggal. Hal menarik untuk disimak bahwa beberapa pasien datang dengan GDS di bawah normal (hipoglikemia) meskipun diketahui adanya riwayat DM. Rerata kadar HbA1c pada pasien COVID-19 dengan DM yang datang ke RSDK sangat buruk yaitu 9,7%. Nilai HbA1c tersebut menunjukkan kisaran rata-rata GDS harian pasien >250 mg/dL. Rerata HbA1c pada kelompok pasien meninggal lebih buruk (9,8% vs. 9,4%). Rerata kreatinin lebih tinggi pada kelompok pasien yang meninggal (2,11 mg/dL vs. 1,12 mg/dL) dan pasien CKD dengan nilai kreatinin tertinggi 10 mg/dL juga dijumpai pada kelompok pasien yang meninggal. Sebagian besar pasien datang dengan kondisi saturasi O₂ yang sangat menurun (rerata saturasi O₂ 90%). Kelompok pasien

meninggal memiliki rerata saturasi O₂ lebih rendah dibandingkan yang hidup (89% vs. 91%) (Tabel 2).

Penanda inflamasi fase akut baik itu CRP maupun prokalsitonin meningkat pada hampir seluruh kasus COVID-19 dengan DM. Rerata CRP dan prokalsitonin berturut-turut 16,6 mg/L (normal : <5 mg/L) dan 12 ng/mL (normal: 0,5 ng/mL). Rerata kadar CRP tampak lebih tinggi pada kelompok pasien meninggal (20,8 mg/dL vs. 14,4 mg/dL), sementara prokalsitonin justru lebih tinggi pada kelompok pasien hidup (12,5 ng/mL vs. 11 ng/mL) (Tabel 2).

Pemeriksaan biomarker *disseminated intravascular coagulation* (DIC) seperti *D-dimer* dan fibrinogen menunjukkan adanya peningkatan pada hampir seluruh kasus. Rerata kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 dengan DM mencapai 3937,4 ng/mL (normal: 0–300 ng/mL). Rerata *D-dimer* ini tampak lebih tinggi pada kelompok pasien meninggal (5577,8 ng/mL vs. 2882,9 ng/mL). Pemeriksaan fibrinogen juga menunjukkan peningkatan meskipun tidak sekuat *D-dimer*. Rerata kadar fibrinogen pada pasien COVID-19 dengan DM sebesar 496,1 mg/dL (normal: 200–400 mg/dL) (Tabel 2). Hampir seluruh pemeriksaan penunjang menunjukkan bahwa kelompok pasien meninggal memiliki rerata nilai yang lebih buruk dibandingkan kelompok hidup, meskipun demikian perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik.

DISKUSI

Pasien COVID-19 dengan DM yang kami dapatkan melalui data rekam medis di RSDK lebih banyak pria. Hal ini sesuai dengan studi terbaru yang menunjukkan

TABEL 2
Deskripsi variabel pada kelompok keluaran pasien COVID-19 dengan DM

Variabel	n (%)			
Total kasus hidup	24 (57,1)			
Total kasus mati	18 (42,9)			

Variabel	n	Rerata (simpang baku)	Min-Maks	p
Glukosa Darah Sewaktu	36	245 mg/dL (181)	50–921	0,966
Pasien hidup	20	238 mg/dL (169)	50–763	
Pasien meninggal	16	253 mg/dL (200)	63–921	
HbA1c	27	9,7% (2,5)	6,3–14,6	0,455
Pasien hidup	20	9,8% (2,4)	6,3–14	
Pasien meninggal	7	9,4% (2,9)	6,3–14,6	
Kreatinin	36	1,59 mg/dL (1,59)	0,6–10	0,557
Pasien hidup	19	1,12 mg/dL (0,37)	0,6–1,9	
Pasien meninggal	17	2,11 mg/dL (2,19)	0,8–10	
Saturasi O ₂	32	90,4%	20–100	0,759
Pasien hidup	17	91,1%	20–100	
Pasien meninggal	15	89,7%	70–100	
C-Reactive Protein	26	16,6 mg/L (14,6)	0,3–53	0,26
Pasien hidup	17	14,4 mg/L (12,5)	0,3–45,7	
Pasien meninggal	9	20,8 mg/L (18,1)	0,3–53	
Prokalsitonin	23	12,0 ng/mL (33,3)	0,01–143,6	0,871
Pasien hidup	15	12,5 ng/mL (37,3)	0,01–143,6	
Pasien meninggal	8	11,0 ng/mL (26,7)	0,11–77	
D-dimer	23	3937,4 ng/mL (5422,8)	290–20010	0,717
Pasien hidup	14	2882,9 ng/mL (3822,1)	290–15540	
Pasien meninggal	9	5577,8 ng/mL (7221,9)	850–20010	
Fibrinogen	20	496,1 mg/dL (196,7)	170,3–781,5	0,656
Pasien hidup	12	512,9 mg/dL (179,1)	201–752	
Pasien meninggal	8	470,9 mg/dL (230,9)	170,3–781,5	

bahwa pria dengan COVID-19 berisiko lebih tinggi untuk mengalami keluaran yang lebih buruk dibandingkan wanita.^{13,14} Perbedaan risiko tersebut dijelaskan terkait dengan prevalensi merokok yang lebih banyak pada pasien pria.^{15,16} Meskipun demikian, data yang kami dapatkan di RSDK tidak mencantumkan ada tidaknya kebiasaan merokok pada pasien COVID-19 dengan DM.

Kejadian COVID-19 dengan DM di RSDK didominasi usia di atas 50 tahun. Kombinasi antara faktor

penyakit dasar DM dengan usia lanjut memperkuat risiko turunnya kemampuan respon imun (imunosenesen) dalam menghadapi infeksi COVID-19. Imunosenesen pada usia lanjut ditandai dengan kondisi sebagai berikut; 1) sangat rentan mengalami infeksi saluran pernafasan, 2) rentan mengalami reaktivasi infeksi virus lama, 3) lemah dalam merespon vaksinasi, dan 4) sulit mengupayakan penyembuhan jaringan yang mengalami jejas.¹⁷ Hal menarik lain yang terkait dengan

usia adalah pasien COVID-19 dengan DM yang berusia di bawah 40 tahun proporsinya cukup besar (5 pasien; 11,9%), 2 di antaranya sedang hamil.

Keluhan utama yang membuat pasien datang ke RS didominasi keluhan khas terkait infeksi saluran pernafasan, hal ini sesuai dengan yang dilaporkan di India yaitu keluhan seperti batuk, demam, nafas terasa pendek, dan nyeri telan.¹⁸ Perhatian khusus harus diberikan pada keluhan lain yang tidak khas tetapi cukup sering dijumpai seperti kelelahan, nyeri kepala, dan keluhan gastrointestinal (10–20%). Hal ini sangat penting dipahami oleh dokter atau perawat yang bertugas di IGD maupun di poliklinik rawat jalan agar kejadian kasus COVID-19 yang lolos skrining dapat diminimalkan sejak awal.

Kriteria kecurigaan kasus COVID-19 yang didasarkan pada ada tidaknya riwayat kontak maupun ada tidaknya riwayat perjalanan ke luar kota/luar negeri sebaiknya mulai ditinggalkan dan jangan dijadikan acuan secara naif. Data yang kami dapat menunjukkan bahwa mayoritas pasien tidak memiliki riwayat perjalanan ke luar kota/luar negeri. Hal ini menunjukkan bahwa transmisi COVID-19 dengan DM yang kami tangani di RSDK terjadi melalui transmisi lokal. Hal ini diperkuat dengan keterangan yang dikeluarkan oleh WHO dimana dikatakan bahwa penyebaran kasus COVID-19 di Indonesia sifatnya *community transmission*.² Demikian pula halnya dengan riwayat kontak, sebagian besar pasien tidak menyadari adanya riwayat kontak dengan kasus suspek COVID-19. Gugus Tugas Penanganan COVID-19 menyatakan bahwa sumber penularan sebagian besar adalah usia produktif dengan imunitas yang baik sehingga tanpa gejala (orang tanpa gejala/OTG) atau dengan gejala minimal sehingga pasien yang rentan tidak menyadari akan tertular. Data nasional menunjukkantingginya kasus terkonfirmasi COVID-19 didominasi OTG yang didapatkan melalui skrining massal di lokasi keramaian.³

Kasus COVID-19 dengan DM yang ada di RSDK hanya menggambarkan sebagian kecil saja dari keseluruhan kasus di Jawa Tengah. Hal ini bisa dinilaimelalui data bahwa dari lebih 8.000 kasus COVID-19 di Jawa Tengah hanya sekitar 8,2% saja yang diperiksa atau dirawat di RSDK. Proporsi pasien rujukan di RSDK relatif kecil (14,3%).² Pemerintah sejak awal merebaknya pandemi telah menetapkan beberapa RS sebagai pusat rujukan kasus COVID-19. Khusus area Jawa Tengah sendiri memiliki 13 RS sebagai lini pertama rujukan COVID-19, salah satu yang utama adalah RSDK.¹⁹ Pembagian pusat rujukan ini dimaksudkan untuk pemeratakan beban pelayanan, mempermudah akses pelayanan, meminimalkan risiko transmisi, serta menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien.

Pasien COVID-19 dengan DM sebagian besar datang ke RS sudah dalam kondisi yang tidak baik, pasien mengalami penurunan saturasi O₂ dan

memerlukan rawat inap (36 dari 42 pasien; 85,7%). Hampir separuh pasien yang memerlukan rawat inap ternyata juga memerlukan alat bantu nafas/perawatan di IRIN (17 dari 36 pasien; 47%). Kematian pasien COVID-19 dengan DM dalam pengamatan sangat tinggi (18 dari 42; 42,9%). Seluruh pasien yang datang dengan gejala yang berat pada akhirnya meninggal terlepas dari apakah dia mendapatkan alat bantu nafas di IRIN atau tidak. Lima pasien (11,9%) bahkan meninggal di Instalasi Gawat Darurat. Hal ini menunjukkan bahwa apabila proses infeksi dan inflamasi akibat COVID-19 pada pasien DM telah berlangsung progresif saat pasien pertama kali dibawa ke RS maka tidak banyak intervensi medis yang bisa diharapkan dapat merubah keadaan. Sebaliknya, pasien yang datang dengan gejala ringan sampai sedang dan dirawat di ruang isolasi hampir seluruhnya dapat keluar dari RS dalam keadaan baik.

Hasil laporan yang dirilis oleh *Chinese Centre for Disease Control* menyatakan bahwa *case fatality rate* akibat COVID-19 pada pasien DM jauh lebih tinggi dibandingkan pasien non DM (7,3% vs. 2,3%).²⁰ Diabetes mellitus akan memperburuk risiko mortalitas pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Alasannya dapat dijelaskan sebagai berikut: 1) kondisi hiperglikemia merangsang inflamasi kronik dan melemahkan sistem pertahanan tubuh melawan infeksi, 2) pasien DM memiliki reseptor ACE2 yang lebih tinggi khususnya di paru, hati, dan pankreas, padahal diketahui bahwa reseptor ACE2 ini merupakan pintu masuk virus Corona ke dalam tubuh manusia, 3) pasien DM lebih banyak dijumpai pada usia paruh baya dimana telah terjadi penurunan kapasitas sistem imun (imunosenesen), 4) pasien DM umumnya telah memiliki komorbiditas akibat komplikasi kronik makro maupun mikrovaskuler yang akan mengurangi kemampuan adaptasi tubuh dalam menghadapi jejas/stresor.^{17,20,21}

Komplikasi yang dijumpai pada pasien COVID-19 dengan DM dalam studi ini umumnya terkait dengan komplikasi kronik makro dan mikrovaskuler akibat DM sebagai penyakit dasar yaitu hipertensi, penyakit jantung, penyakit saraf, dan gangguan fungsi ginjal. Komplikasi lain dengan prevalensi kecil dijumpai kasus DM dengan HIV dan kehamilan, DM dengan arthritis rheumatoid, dan DM dengan tuberkulosis paru.

Pemeriksaan kadar GDS secara serial amat penting dilakukan pada setiap pasien COVID-19 terlepas dari ada tidaknya riwayat DM. Adanya data GDS dapat meningkatkan kewaspadaan dokter pengelola untuk menyikapi pasien tersebut sebagai pasien dengan DM atau bukan. Tidak semua pasien DM di Indonesia menyadari atau memahami betul akan riwayat penyakitnya, banyak yang tidak tau apakah dirinya menderita DM atau tidak. Diagnosis DM harus dipastikan melalui anamnesis tajam dan pemeriksaan penunjang yang relevan.

Data GDS awal yang kami dapatkan melalui

rekam medis menunjukkan bahwa tidak semua pasien COVID-19 dengan DM datang dalam kondisi hiperglikemia, sebagian justru hipoglikemia. Evaluasi GDS secara serial wajib dilakukan agar dokter tidak terkecoh dan agar komplikasi akut hiper maupun hipoglikemia dapat diantisipasi sejak awal. Kadar GDS harus diturunkan dengan segera dan terapi yang paling sesuai pada kondisi infeksi akut adalah pemberian insulin intravena.^{20,22} Tidak digunakannya insulin intravena untuk regulasi GDS secara cepat pada sebagian kasus yang kami amati mungkin memberikan peran besar pada hasil keluaran pasien. Penundaan pemberian insulin intravena umumnya diakibatkan adanya keraguan dalam menentukan apakah pasien COVID-19 yang dihadapi merupakan pasien DM atau bukan, selain itu masih ada keyakinan bahwa OHO yang sudah rutin dikonsumsi bisa dilanjutkan pemberiannya, dan ada pula pertimbangan teknis terkait keterbatasan akses perawat untuk sering masuk ke dalam ruang isolasi melakukan pemeriksaan GDS.

Rerata kadar HbA1c yang sangat tinggi pada studi ini menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan DM pada umumnya memiliki kendali glikemik yang buruk dalam beberapa bulan terakhir. Nilai HbA1c 9,7% setara dengan rata-rata GDS harian di atas 250 mg/dL. Kondisi hiperglikemia yang dibiarkan tidak terkontrol dalam jangka waktu yang lama akan merangsang munculnya inflamasi kronik, melemahkan daya lawan sistem imun terhadap infeksi, serta menurunkan kemampuan rekoveri dari jejas.²⁰

Penanda gangguan koagulasi (*disseminated intravascular coagulation/DIC*) seperti *D-dimer* dan Fibrinogen menunjukkan hasil yang meningkat secara merata. Hal ini menunjukkan bahwa gangguan koagulasi terjadi pada pasien COVID-19 dengan DM tanpa memandang derajat berat ringannya gejala saat masuk. Rerata kadar *D-dimer* pada kelompok pasien yang meninggal tampak jauh lebih tinggi dibandingkan pasien hidup, hal ini sesuai dengan yang disampaikan oleh Yau dkk yang menyatakan bahwa kadar *D-dimer* berkorelasi positif dengan derajat keparahan COVID-19 serta dapat dijadikan prediktor mortalitas.²³ Hal serupa terjadi pada penanda inflamasi akut. *C-Reactive Protein (CRP)* dan prokalsitonin sebagai penanda inflamasi akut meningkat pada kelompok pasien yang meninggal. Hu dkk telah menyatakan berdasarkan pengalaman di China bahwa kadar prokalsitonin akan meningkat seiring dengan memberatnya infeksi COVID-19 dan karenanya prokalsitonin dapat digunakan sebagai indikator severitas dan menilai prognosis pasien COVID-19. Oleh karena itu CRP dan prokalsitonin menjadi pemeriksaan penunjang yang tidak boleh dilupakan dalam menilai severitas dan prognosis pasien COVID-19 dengan DM.^{24,25}

Rerata kadar kreatinin pada kelompok pasien yang meninggal tampak berbeda dibandingkan pada

kelompok pasien hidup. Perbedaan rerata kreatinin ini menunjukkan adanya jejas ginjal akut/*acute kidney injury (AKI)* pada pasien COVID-19 berat dengan DM. Kejadian AKI pada pasien COVID-19 dengan DM dijelaskan setidaknya melalui lima mekanisme berikut: 1) demam menyebabkan dehidrasi dan penurunan filtrasi di glomerulus ginjal, 2) kondisi sepsis akibat COVID-19 menginduksi *cytokine storm syndrome* yang selanjutnya menyebabkan rhabdomyolisis dan hipoksia jaringan, 3) invasi langsung dari virus Corona ke dalam sel tubulus dan glomerulus ginjal menyebabkan efek sitopatik (jumlah reseptor ACE2 pada ginjal 100x lipat dibandingkan pada paru-paru), 4) efek samping dari penggunaan NSAIDs selama perawatan, dan 5) terkait langsung dengan komplikasi DM dan komorbid hipertensi yang telah diderita pasien.²⁶

Secara umum hampir semua gambaran laboratorium penunjang menunjukkan hasil yang lebih buruk pada kelompok pasien yang meninggal, tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Hal ini sangat mungkin dikarenakan keterbatasan kelengkapan data. Tidak semua pasien dalam studi ini memiliki data penunjang variabel yang lengkap. COVID-19 merupakan kasus yang sangat baru dan menjadi lahan pembelajaran untuk seluruh dokter di dunia, sehingga pada bulan-bulan awal pandemi kami belum memiliki protokol yang tetap terkait pemeriksaan standar apa saja yang wajib kami kerjakan pada pasien COVID-19 dengan DM ini. Melalui laporan awal ini, kami berharap bahwa pendekatan pengelolaan dan evaluasi pasien COVID-19 dapat lebih terarah.

SIMPULAN

Kasus COVID-19 dengan DM di RSUD sebesar 9,6% dari keseluruhan kasus COVID-19 selama bulan Maret – 10 Juli 2020. Angka mortalitas mencapai 42,9%. Sebagian besar pasien adalah lansia dengan DM yang tidak terkontrol dan datang dalam kondisi buruk. Evaluasi GDS serial wajib dikerjakan karena pasien bisa datang dengan kondisi hiperglikemia maupun hipoglikemia. Gangguan koagulasi dan inflamasi akut terjadi pada hampir semua kasus COVID-19 dengan DM.

DAFTAR PUSTAKA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 situation update worldwide. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-73 available at <http://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) situation report by 12 July 2020 available at https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200712-covid-19-sitrep-174.pdf?sfvrsn=5d1c1b2c_2
3. Beranda Gugus Tugas Penanganan COVID-19 available at <https://covid19.go.id>

4. SIMRS Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang
5. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, *et al.* Risk factors for primary middle east respiratory syndrome coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis* 2016;22(1):49–55.
6. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, *et al.* Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006;23(6):6238.
7. Infodatin 2018 available at file:///C:/Users/hp/AppData/Local/Temp/infodatin-Diabetes-2018.pdf
8. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;736–41.
9. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2020;43(6):867–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>
10. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* [Internet]. 2020;395(10231):1225–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9)
11. Organization WH. Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus abbreviated report of a WHO consultation. 2011
12. Kriteria usia oleh Depkes RI available at www.scribd.com/doc/151484440/Kategori-Umur-Menurut-Depkes-RI
13. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, *et al.* Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020;8(April):16.
14. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
15. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(4):e20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30117-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30117-X)
16. Walter LA MA. Sex-and Gender-specific Observations and Implications for COVID-19. *West J Emerg Med Integr Emerg Care with Popul Heal* 2020
17. Cornelia MW and Jorg JG. Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(Suppl 5):S422–8
18. Hafeez A, Ahmad S, Siddqui SA, Ahmad M, Mishra S. A review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) diagnosis, treatments and prevention. *EJMO* 2020;4(2):116–25
19. Tanggap COVID-19 Propinsi Jawa Tengah available at <https://corona.jatengprov.go.id/berita>
20. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID -19 in patients with diabetes. *J Metabol* 2020 available at <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154217>
21. Sandooja R, Vura NVRK, Morocco M. Heightened ACE Activity and Unfavorable Consequences in COVID-19 Diabetic Subjects. *Int J Endocrinol* 2020 available at <https://doi.org/10.1155/2020/7847526>
22. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, *et al.* Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by Covid-19: Can We Do More on Glycemic Control? available at <https://doi.org/10.2337/dc20-0723>
23. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, *et al.* D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case. control study. *J Intensive Care* 2020;8:49
24. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care* 2020;43(7):1399–407.
25. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. available at <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106051>
26. Valizadeh R, Baradaran A, Mirzazadeh A, Bhaskar LVKS. Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19. *J Renal Inj Prev* 2020;9(2): e18.