

MANIFESTASI KLINIS DAN LUARAN INFEKSI COVID-19 DENGAN DIABETES MELLITUS

Muhammad Afif Sholehuddin¹, Muhammad Ainul Rohman Firmansya¹, Nila Hapsari Rachmat Ilahi¹, Kharisma Rizqiah Wahyuni¹, Kurniati^{1,2}, Anik Luthfiah³, Wiwik Kurnia Illahi^{1,2}, Irma Wesprimawati²,

¹Pondok Observasi & Rehabilitasi Pasien COVID-19 Gelora Joko Samudro, Gresik, Indonesia

²Rumah Sakit Umum Daerah Ibnu Sina, Gresik, Indonesia

³Dinas Kesehatan Kabupaten Gresik, Gresik, Indonesia

Submitted: November 2021|

Accepted: February 2022

Published: March 2022

ABSTRAK

Infeksi COVID-19 pada pasien dengan diabetes mellitus dikaitkan dengan manifestasi klinis yang lebih berat dan luaran yang lebih buruk. Studi ini bertujuan untuk mengetahui manifestasi klinis dan luaran COVID-19 pada pasien diabetes mellitus di Pondok Observasi Gelora Joko Samudro, Gresik. Studi ini merupakan studi kohort terhadap pasien COVID-19 tanpa gejala/bergejala ringan dengan diabetes mellitus di Pondok Observasi Gelora Joko Samudro Gresik Agustus 2020-Maret 2021. Kelompok kontrol merupakan pasien COVID-19 tanpa komorbid dengan kesamaan jenis kelamin dan usia. Didapatkan 19 subjek sebagai kelompok diabetes. Kelompok diabetes mellitus memiliki resiko sekitar 6 kali lebih tinggi untuk mengalami gejala dibandingkan dengan kelompok kontrol (HR 6,04 IK95% 1,34-27,2). Dibandingkan dengan kelompok kontrol, kelompok diabetes juga memiliki angka konversi negatif di akhir perawatan lebih rendah (HR 0,061 IK95% 0,013-0,286), rerata durasi peluruhan kuman sekitar 5 hari lebih lama (Selisih Rerata 5,7 IK95% 3,73-7,75) dan rerata durasi rawat inap sekitar 5 hari lebih lama (Selisih Rerata 5,3 IK95% 3,07-7,46). Keterbatasan dalam jumlah sampel mempengaruhi hasil penelitian ini. Diperlukan studi dengan jumlah yang lebih besar dan mencakup pasien dengan gejala sedang/berat untuk hasil yang lebih baik. Pasien dengan diabetes mellitus memiliki manifestasi klinis dan luaran COVID-19 yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien tanpa komorbid diabetes mellitus.

Kata kunci: Manifestasi Klinis, Luaran Klinis, COVID-19, Diabetes Mellitus

ABSTRACT

COVID-19 infection in patients with diabetes mellitus is associated with more severe clinical manifestations and poor outcomes. This study aims to determine the clinical manifestations and outcomes of COVID-19 in patients with diabetes mellitus at the Gelora Joko Samudro Center for COVID-19 Care Gresik. This cohort study enrolled asymptomatic/mildly symptomatic COVID-19 subjects with diabetes mellitus at the Gelora Joko Samudro Center for COVID-19 Care Gresik August 2020 – March 2021. The control group were COVID-19 patients without comorbidities with the same gender and age. There were 19 subjects in the diabetes group. Compared to the control group, the diabetes group had a risk of about 6 times higher for experiencing symptoms during treatment (HR 6.04 CI 95% 1.34 -27.2), a lower negative conversion rate at the end of treatment (HR 0.061 95% CI 0.013-0.286), a mean duration of viral shedding about 5 days longer (Mean difference 5.7 95% CI 3.73-7.75) and a mean duration of hospitalization of approx. 5 days longer (Mean difference 5.3 95% CI 3.07-7.46). Larger studies are needed and include patients with moderate/severe symptoms for better results. Patients with diabetes mellitus have poorer clinical manifestations and outcomes of COVID-19 than patients without comorbid diabetes mellitus.

Keywords: Clinical Manifestation, Outcome, COVID-19, Diabetes Mellitus

Korespondensi: muhammad.afif-13@fk.unair.ac.id

Pendahuluan

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit tidak menular yang memiliki prevalensi yang cukup tinggi di dunia. Lebih dari 400 juta orang, atau setara hampir 10% dari seluruh populasi usia dewasa di dunia hidup dengan diabetes mellitus.¹ Jumlah tersebut masih diperkirakan akan terus bertambah menjadi sekitar 700 juta orang pada tahun 2045 seiring dengan pertumbuhan populasi.¹

Indonesia merupakan negara dengan jumlah kasus diabetes mellitus terbanyak ke-7, jumlah kasus diabetes mellitus yang tak terdiagnosa terbanyak ke-5, dan jumlah kasus prediabetes terbanyak ke-3 di dunia serta merupakan yang tertinggi pada setiap kategori di wilayah asia tenggara.² Jumlah kasus diabetes mellitus di Indonesia hampir mencapai 2% dari seluruh penduduk diperkirakan 10.7 juta dan juga diperkirakan masih akan terus bertambah hingga mencapai 16 juta pada tahun 2045.¹

Diabetes mellitus merupakan salah satu komorbiditas tersering yang menyertai infeksi COVID-19.² Berdasarkan studi-studi yang telah ada, populasi dengan diabetes mellitus memiliki resiko infeksi COVID-19 yang lebih tinggi, manifestasi klinis yang lebih berat dan luaran yang lebih buruk dibandingkan dengan populasi umum.³⁻⁵

Beberapa hal disebutkan turut berkontribusi pada manifestasi klinis dan luaran infeksi COVID-19 yang lebih buruk pada pasien diabetes mellitus dibandingkan dengan populasi umum. Hal-hal tersebut antara lain; kondisi pro-inflamatoris kronik,⁶ gangguan pada sistem imun innate dan adaptif,⁷ respon imunologi yang buruk terutama sistem imun selular,⁸ serta upregulasi⁹ dan glikasi¹⁰ reseptor-reseptor yang terkait dalam proses entri virus seperti ACE,¹¹ furin¹² dan osteopontin.¹³

Saat ini studi-studi yang mempelajari pengaruh diabetes mellitus terhadap manifestasi dan luaran infeksi COVID-19 masih sangat terbatas. Studi ini bertujuan untuk mengetahui manifestasi klinis dan luaran COVID-19 pada pasien dengan diabetes mellitus.

Metode Penelitian

Studi ini merupakan studi kohort observasional. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19 tanpa gejala/bergejala ringan yang dirawat di Pondok Observasi dan Rehabilitasi COVID-19 Gelora Joko Samudro Gresik pada Agustus 2020-Maret 2021. Pengambilan sampel untuk kelompok diabetes dilakukan dengan *total sampling* terhadap subjek yang memenuhi kriteria inklusi berupa komorbid diabetes mellitus yang dibuktikan berdasarkan riwayat rekam

medis, maupun pemeriksaan gula darah puasa yang dilakukan selama menjalani perawatan sesuai dengan kriteria diagnosis *American Diabetic Association (ADA) 2021*.¹⁴ Kelompok kontrol merupakan pasien tanpa komorbid yang dipasangkan dengan kelompok diabetes melalui *matching* menggunakan jenis kelamin dan usia.

Data yang digunakan dalam studi ini merupakan data sekunder yang didapatkan dari rekam medis. Variabel dependen yang dipelajari dalam studi ini adalah manifestasi klinis dan luaran infeksi COVID-19. Luaran yang dipelajari dalam studi ini adalah konversi negatif, durasi peluruhan kuman dan lama rawat inap.

Manifestasi klinis yang dipelajari dalam studi ini merujuk pada kriteria gejala infeksi COVID-19 berdasarkan Buku Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Edisi Revisi ke 5, bulan Juli 2020, yang mengkategorikan infeksi COVID-19 berdasarkan gejalanya menjadi 5: tidak bergejala, ringan, sedang, berat dan kritis.¹⁵

Variabel angka konversi negatif yang digunakan dalam studi ini merujuk pada evaluasi hasil pemeriksaan *swab* menggunakan Tes *Polymerase Chain Reaction (PCR)* yang dilakukan setelah

menjalani perawatan. Subjek disebut mengalami konversi apabila hasil pemeriksaan *swab* yang semula positif pada pemeriksaan diagnosis awal, pada pemeriksaan evaluasi setelah perawatan mendapatkan hasil negatif. Subjek disebut tidak mengalami konversi apabila hasil pemeriksaan tetap menunjukkan hasil yang positif.

Variabel durasi peluruhan kuman yang digunakan dalam studi ini adalah lama hari subjek menunjukkan hasil *PCR* yang positif.¹⁶ Didapatkan dengan menghitung durasi antara pertama kali mendapatkan hasil *PCR* yang positif hingga mengalami konversi atau dinyatakan sembuh secara klinis berdasarkan Buku Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Edisi Revisi ke 5, bulan Juli 2020.¹⁵

Variabel lama rawat inap yang digunakan dalam studi ini adalah lama hari subjek menjalani rawat inap, didapatkan dengan menghitung durasi antara hari pertama menjalani rawat inap hingga hari subjek dipulangkan berdasarkan kriteria pemulangan yang merujuk pada Buku Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Edisi Revisi ke 5, bulan Juli 2020.¹⁵

Proses tabulasi data dilakukan menggunakan Microsoft excel 2016 dan analisis data dilakukan menggunakan program SPSS 16. Uji statistik yang sesuai untuk masing-masing *item* dilakukan untuk menilai hubungan antar variabel. Dilakukan pula analisis survival menggunakan model cox regresi untuk mengamati peluang munculnya gejala dan peluang konversi negatif selama menjalani rawat inap. Hasil penelitian disajikan dalam bentuk grafik dan tabel.

Hasil Penelitian

Didapatkan 19 subjek yang memenuhi kriteria sebagai kelompok diabetes mellitus. Subjek tersebut sebagian besar merupakan laki-laki, dengan riwayat diabetes mellitus sebelum rawat inap, sedang menjalani terapi dengan dua jenis *Oral Antidiabetic Drugs (OAD)*, memiliki kadar gula darah yang tidak terkontrol di awal rawat inap dan tanpa memiliki komorbid lain, karakteristik subjek ditampilkan dalam Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Karakter	Frekuensi (Orang)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	10	52,6
Perempuan	9	48,4
Riwayat Diabetes		
Dengan Riwayat Diabetes	13	68,4
Tanpa Riwayat Diabetes	6	31,6
Jenis Terapi OAD		
Mono terapi	9	48,4
Dual terapi	10	52,6
Derajat Kontrol		
Terkontrol	4	21,1
Tidak Terkontrol	15	78,9
Komorbid Lain		
Dengan Komorbid Lain	8	42,1
Tanpa Komorbid Lain	11	57,9
Total	19	100

Dalam studi ini didapatkan perbedaan yang signifikan dalam manifestasi klinis antara kelompok kontrol dan kelompok diabetes mellitus. Kelompok diabetes mellitus memiliki prevalensi 6 kali lebih tinggi untuk mengalami infeksi bergejala

dibandingkan dengan kelompok kontrol. Perbedaan manifestasi klinis antara kelompok diabetes mellitus dan kelompok kontrol dicantumkan dalam Tabel 2 berikut.

Tabel 2. Manifestasi Klinis Kelompok Kontrol dan Kelompok Diabetes Mellitus

Manifestasi Klinis	Kelompok Diabetes (orang)	Kelompok Kontrol (orang)	<i>p</i>	Hazard Ratio (HR)	Interval Kepercayaan 95% (IK95%)
Infeksi Tidak Bergejala	7	16	0,019	6,04	1,34-27,2
Infeksi bergejala	12	3			
Total	19	19			

Dalam studi ini didapatkan perbedaan yang signifikan dalam angka konversi negatif antara kelompok kontrol dan kelompok diabetes mellitus. Kelompok diabetes mellitus memiliki prevalensi lebih

rendah untuk mengalami konversi negatif dibandingkan dengan kelompok kontrol. Perbedaan angka konversi negatif antara kelompok diabetes mellitus dan kelompok kontrol dicantumkan dalam Tabel 3 berikut.

Tabel 3. Angka Konversi Negatif Kelompok Kontrol dan Kelompok Diabetes Mellitus

Konversi Negatif	Kelompok Diabetes (orang)	Kelompok Kontrol (orang)	<i>p</i>	Hazard Ratio (HR)	Interval Kepercayaan 95% (IK95%)
Konversi	8	16	0,00004	0,061	0,013-0,286
Tidak Konversi	11	3			
Total	19	19			

Dalam studi ini didapatkan pula perbedaan yang signifikan dalam durasi peluruhan kuman dan lama rawat inap antara kelompok kontrol dan kelompok diabetes mellitus. Kelompok diabetes mellitus memiliki durasi peluruhan kuman

dan lama rawat inap lebih lama dibandingkan dengan kelompok kontrol. Perbedaan durasi peluruhan kuman dan lama rawat inap antara kelompok diabetes mellitus dan kelompok kontrol dicantumkan dalam Tabel 4 berikut.

Tabel 4. Rerata Durasi Peluruhan Kuman dan Lama Rawat Inap Kelompok Kontrol dan Kelompok Diabetes Mellitus

	Kelompok Diabetes (hari±SD)	Kelompok Kontrol (hari±SD)	<i>p</i>	Selisih Rerata (hari)	Interval Kepercayaan 95% (IK95%)
Durasi Peluruhan Kuman	13,0±3,92	7,3±1,82	<0.0001	5,7	3,07-7,46
Lama Rawat Inap	12,2±3,66	6,9±2,97	<0.0001	5,3	3,73-7,75

Pembahasan

Sejalan dengan studi-studi yang telah ada (Ramphul et al 2021, Qi et al 2020 dan

Lisco et al 2020), dalam studi ini didapatkan kelompok dengan diabetes mellitus memiliki risiko yang lebih tinggi

untuk mengalami gejala dibandingkan dengan kelompok kontrol.¹⁷ Diabetes mellitus telah lama dikaitkan dengan derajat keparahan infeksi yang lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum.¹⁸ Penurunan respon sistem imun bawaan dan disregulasi sitokin disebutkan mengganggu pembersihan virus serta mengakibatkan peradangan paru dan sistemik yang lebih serius pada infeksi COVID-19 dengan diabetes mellitus.¹⁹

Di dalam studi ini didapatkan bahwa angka konversi negatif pada kelompok diabetes lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sejalan dengan itu pada beberapa studi sebelumnya salah satunya oleh Lisco *et al* pada tahun 2020 didapatkan pula hasil yang serupa dan dikaitkan dengan respon imunologis yang rendah pada pasien dengan diabetes mellitus.¹⁹

Kelompok dengan diabetes mellitus juga memiliki durasi peluruhan kuman yang lebih lama dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sebagaimana yang didapatkan juga oleh studi yang telah ada sebelumnya oleh Buetti *et al* pada tahun 2020 bahwa diabetes mellitus dikaitkan dengan durasi peluruhan kuman yang lebih panjang.²⁰ Durasi peluruhan kuman yang lebih panjang tersebut dapat disebabkan akibat respon imun selular yang kurang adekuat pada pasien diabetes.²¹

Sejalan juga dengan studi-studi sebelumnya salah satunya oleh Alkundi *et al* pada tahun 2020 dalam studi ini didapatkan pula lama rawat inap kelompok diabetes mellitus lebih lama dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal tersebut dapat pula secara tidak langsung diakibatkan oleh tingginya gejala pada kelompok diabetes mellitus sehingga ikut memperlama durasi rawat inap kelompok diabetes mellitus.²²

Salah satu yang menjadi keterbatasan dalam studi ini adalah jumlah dan kualifikasi subjek yang digunakan. Perlu dilakukan studi lanjutan dengan jumlah subjek yang lebih besar dan mengikutsertakan pula subjek yang memiliki gejala sedang dan berat agar dapat lebih mewakili populasi dan memberikan hasil yang lebih baik.

Simpulan dan Saran

Infeksi COVID-19 dengan diabetes mellitus memiliki manifestasi klinis dan luaran yang lebih buruk dibandingkan dengan populasi umum. Anamnesis tentang riwayat diabetes mellitus dan pemeriksaan skrining diabetes mellitus pada pasien yang beresiko mengalami diabetes mellitus mungkin diperlukan selama perawatan COVID-19 untuk dapat memberikan terapi yang sesuai dan luaran yang lebih baik pada

infeksi COVID-19 dengan diabetes mellitus.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada jajaran Dinas Kesehatan Kabupaten Gresik serta rekan-rekan relawan COVID-19 Gelora Joko Samudro atas izin dan partisipasinya dalam proses pengerjaan studi ini.

Daftar Pustaka

1. International Diabetes Foundation. 2019. *IDF Diabetes Atlas*. 9th Ed.
2. Huang J, Zhu L, Bai X, Jia X, Lu Y, Deng A, et al. 2020. Multidimensional Analysis of Risk Factors for the Severity and Mortality of Patients with COVID-19 and Diabetes. *Infect Dis Ther*. 9(4):981-1002.
3. Hamer M, Gale CR, Batty GD. 2020. Diabetes, glycaemic control, and risk of COVID-19 hospitalisation: Population-based, prospective cohort study. *Metab Clin Exp*. 112(1):1-3.
4. Fox T, Ruddiman K, Lo KB, Peterson E, DeJoy R, Salacup G, et al. 2021. The relationship between diabetes and clinical outcomes in COVID-19: a single-center retrospective analysis. *Acta Diabetol*. 58(1):33-38.
5. Shah H, Khan MSH, Dhurandhar N V, Hegde V. 2021. The triumvirate: why hypertension, obesity, and diabetes are risk factors for adverse effects in patients with COVID-19. *Acta Diabetol*. 58(7):831-843.
6. Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. 2020. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 12(12):895-908.
7. Han M, Ma K, Wang X, Yan W, Wang H, You J, et al. 2021. Immunological Characteristics in Type 2 Diabetes Mellitus Among COVID-19 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12(3):1-12.
8. Cheng Y, Yue L, Wang Z, Zhang J, Xiang G. 2021. Hyperglycemia associated with lymphopenia and disease severity of COVID-19 in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 35(2):107809.
9. Roganović J. 2021. Downregulation of microRNA-146a in diabetes, obesity and hypertension may contribute to severe COVID-19. *Med Hypotheses*. 146(11):0-2.
10. D'Onofrio N, Scisciola L, Sardu C, Trotta MC, De Feo M, Maiello C, et al. 2021. Glycated ACE2 receptor in diabetes: open door for SARS-COV-2 entry in cardiomyocyte. *Cardiovasc Diabetol*. 20(1):1-16.
11. Li G, Chen Z, Lv Z, Li H, Chang D, Lu J. 2021. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. *Int J Endocrinol*.
12. Ganesan SK, Venkatratnam P, Mahendra J, Devarajan N. 2020. Increased mortality of COVID-19 infected diabetes patients: role of furin proteases. *Int J Obes*. 44(12):2486-2488.
13. Adu-Agyeiwaah Y, Grant MB, Obukhov AG. 2020. The Potential Role of Osteopontin and Furin in Worsening Disease Outcomes in COVID-19 Patients with Pre-Existing Diabetes. *Cells*. 9(11).
14. American Association of Diabetes. ADA standards of diabetes care 2021. *Diabetes Care*. 44:S21-S226.
15. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. *Pedoman*

- Pencegahan Dan Pengendalian COVID-19*. 5th ed. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia;.
16. Qi L, Yang Y, Jiang D, Tu C, Wan L, Chen X, et al. 2020. Factors associated with the duration of viral shedding in adults with COVID-19 outside of Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 96:531-537.
 17. Ramphul K, Lohana P, Ramphul Y, Park Y, Mejias S, Kaur DB, et al. 2021. Hypertension, diabetes mellitus, and cerebrovascular disease predispose to a more severe outcome of COVID-19. *Arch Med Sci - Atheroscler Dis*. 6(1):30-39.
 18. Wu J, Zhang J, Sun X, Wang L, Xu Y, Zhang Y, et al. 2020. Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Diabetes, Obes Metab*. 22(10):1907-1914.
 19. Lisco G, De Tullio A, Giagulli VA, Guastamacchia E, De Pergola G, Triggiani V. 2020. Hypothesized mechanisms explaining poor prognosis in type 2 diabetes patients with COVID-19: a review. *Endocrine*. 70(3):441-453.
 20. Buetti N, Trimboli P, Mazzuchelli T, Lo Priore E, Balmelli C, Trkola A, et al. 2020. Diabetes mellitus is a risk factor for prolonged SARS-CoV-2 viral shedding in lower respiratory tract samples of critically ill patients. *Endocrine*. 70(3):454-460.
 21. Cano E, Corsini Campioli C, O'Horo JC. 2021. Nasopharyngeal SARS-CoV-2 viral RNA shedding in patients with diabetes mellitus. *Endocrine*. 71(1):26-27.
 22. Alkundi A, Mahmoud I, Musa A, Naveed S, Alshawwaf M. 2020. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: A retrospective single centre study. *Diabetes Res Clin Pract*. 165:108263.