

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, pertama kali dilaporkan di Wuhan, Cina pada Desember 2019, kemudian menyebar ke seluruh dunia dan dinyatakan sebagai pandemi global oleh World Health Organization (WHO) pada 11 Maret 2020. Pandemi ini mengakibatkan beban yang signifikan pada sistem perawatan kesehatan, dengan jutaan kasus dan ratusan ribu kematian. Data klinis menunjukkan bahwa kasus COVID-19 derajat berat dengan cepat berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (*acute respiratory distress syndrome/ARDS*), syok sepsis, dan sindrom disfungsi organ multipel (*multiple organ dysfunction syndrome/ MODS*) (Lazarus *et.al.*, 2020; Lim *et.al.*, 2020; Wang and Meng, 2020).

Bukti epidemiologis menunjukkan pasien lanjut usia yang memiliki komorbid seperti hipertensi, kegemasan, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, dan penyakit ginjal dapat berkembang menjadi kasus COVID-19 yang lebih berat dan risiko kematian lebih tinggi. Identifikasi dini faktor risiko untuk progresivitas penyakit dan prediktor mortalitas penting bagi klinisi sebagai dasarpenatalaksanaan COVID-19 (Kumar *et al.*, 2021).

Coronavirus disease 2019 dapat menyebabkan manifestasi ekstrapulmoner seperti diabetes melitus (DM) dan glukosa darah yang tinggi. Keduanya memprediksi prognosis yang buruk dan meningkatkan risiko kematian. Infeksi SARS-CoV-2 mengganggu homeostasis dan metabolisme glukosa pada pasien DM

dan non-DM disebabkan badai sitokin, *downregulasi angiotensin converting enzyme-2* (ACE-2) dan kerusakan langsung pada sel β pankreas (Al-kuraishy *et.al*, 2021a).

Reseptor ACE-2 yang diekspresikan di paru-paru, hati, otak, plasenta juga ditemukan pada pankreas. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* menginfeksi pankreas melalui ACE-2 dan menyebabkan kerusakan pankreas. Hal ini mengakibatkan gangguan sekresi insulin sehingga peningkatan glukosa darah dapat terjadi pada pasien non-DM. Cedera pankreas yang diinduksi SARS-CoV-2 juga dapat memperburuk diabetes melitus yang sudah ada sebelumnya (Zhang *et.al*, 2020; Al-Kuraishy *et al.*, 2021a).

Penelitian Kumar *et al.*, (2021) di India meneliti pengaruh kadar glukosa terhadap tingkat mortalitas COVID-19 mendapatkan peningkatan kadar glukosa plasma yang lebih tinggi saat admisi merupakan prediktor derajat penyakit berdasarkan kriteria (Indian Council of Medical Research (ICMR) dan WHO, serta dihubungkan dengan mortalitas yang lebih tinggi. Rasio hazard (hazard ratio/HR) mortalitas meningkat setiap peningkatan kadar glukosa plasma 100 mg/dL. Analisis ketahanan hidup pada penelitian ini mendapatkan pasien dengan glukosa plasma saat admisi >180 mg/dL memiliki kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar glukosa plasma ≤ 180 mg/dL selama pengamatan 42 hari.

Penelitian Sanchez *et. al* (2020) di Spanyol yang meneliti hubungan kadar glukosa dengan mortalitas 11.312 pasien COVID-19 mendapatkan glukosa darah tinggi merupakan risiko independen terhadap mortalitas pasien COVID-19 terlepas dari riwayat diabetes sebelumnya. *Hazard ratio* pasien dengan kadar glukosa >180

mg/dL adalah 1,50 (IK 95%: 1,31-1,73; $p < 0,001$), *hazard ratio* kadar glukosa 140-180 mg/dL adalah 1,48 (IK 95%: 1,29-1,7; $p < 0,001$) dibandingkan dengan glukosa < 140 mg/dL.

Penelitian Wang *et.al* (2020) di Cina, menemukan bahwa glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL saat admisi pada pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat diabetes merupakan prediktor kematian dalam 28 hari. Analisis ketahanan hidup pada penelitian ini mendapatkan *median survival* pasien dengan glukosa darah puasa 110-124 mg/dL dan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL lebih rendah dibandingkan pasien dengan glukosa darah puasa < 110 mg/dL selama pengamatan 28 hari, dengan HR masing-masing 2,06 (1,20-3,54: KI 95%: $p 0,0087$) dan 3,54 (2,33-3,58: KI 95%: $p < 0,0001$).

Hubungan antara keparahan COVID-19 dan peningkatan glukosa darah kemungkinan bersifat dua arah. Infeksi menyebabkan keadaan stres dan memicu peningkatan pelepasan sitokin pro-inflamasi yang dapat mengakibatkan resistensi insulin. Peningkatan kadar glukosa dan glikolisis di satu sisi dikaitkan dengan peningkatan replikasi dan proliferasi SARS-CoV-2. Glukosa darah yang tinggi juga diketahui menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) dan menginduksi stres oksidatif. Hal ini menyebabkan disfungsi endotel dan mikroangiopati paru lebih lanjut (Lazarus *et al.*, 2020).

Glukosa darah yang tinggi menginduksi disfungsi sitokin inflamasi dan sistem imun. Hal ini mungkin berperan terhadap kecenderungan *outcome* yang buruk dan kematian pada pasien COVID-19. Pasien COVID-19 derajat berat menunjukkan kadar sitokin proinflamasi serum seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α lebih tinggi, dikenal sebagai

'badai sitokin' atau 'badai inflamasi'. Interleukin-6 merupakan sitokin pro-inflamasi yang diproduksi terutama oleh makrofag dan sel T-helper 2 (Th2), telah terbukti secara signifikan terkait dengan progresifitas atau keparahan COVID-19 (Yang *et al.*, 2021b).

Penelitian Sardu *et al.*, (2020) di Italia mendapatkan kadar IL-6 pada pasien COVID-19 dengan glukosa darah tinggi saat admisi lebih tinggi dibandingkan pasien COVID-19 dengan glukosa darah normal ($p = 0,001$). Peningkatan kadar IL-6 berkaitan dengan kematian pada pasien COVID-19 derajat berat, sehingga IL-6 diharapkan dapat menjadi penanda untuk skrining, monitoring dan perjalanan penyakit COVID-19 (Sun *et al.*, 2020).

Kadar IL-6 meningkat tajam pada manifestasi COVID-19 derajat berat (Kermali *et al.*, 2020). Penelitian Leisman *et al.*, (2020) mendapatkan peningkatan kadar IL-6 mendekati 100 kali lipat lebih tinggi pada pasien *Cytokine Storm Syndrome* (CSS). Kadar IL-6 >80 pg/mL mampu mengidentifikasi peningkatan risiko tinggi gagal nafas (Chen *et al.*, 2020; Herold *et al.*, 2020).

Kadar IL-6 yang tinggi pada pasien COVID-19 merupakan penanda objektif badai sitokin yang sedang berlangsung. Badai sitokin dihubungkan dengan COVID-19 severitas berat dan mortalitas. Invasi SARS-CoV-2 ke sel pneumosit II diikuti oleh aktivasi makrofag, neutrofil dan sel dendritik. Sel yang rusak melepaskan PAMP (*pathogen associated molecular patterns*) yang menstimulasi perekrutan sel imun selanjutnya dan melepaskan sitokin proinflamasi dalam jumlah yang besar termasuk IL-6 (Gubernatrova *et al.*, 2020).

Sitokin proinflamasi tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah alveolar dan selanjutnya mengerahkan sel imun ke lokasi infeksi.

Hal ini menyebabkan peradangan alveolar dan interstisial, kerusakan jaringan paru dan mengisi alveolus dengan eksudat inflamasi sehingga mengakibatkan hipoksia berat dan gagal nafas (Gubernatrova *et al.*, 2020; Fatima *et.al*, 2021).

Penelitian Goya *et al.*, (2020) di Spanyol meneliti parameter untuk memprediksi risiko dan mortalitas pasien COVID-19 mendapatkan perbedaan median kadar IL-6 pasien sembuh (17 pg/mL) dengan pasien meninggal (86 pg/mL) ($p < 0,001$). Penelitian Cruz *et al.*, (2021) di Portugal meneliti hubungan IL-6 dengan *outcome* pasien COVID-19 mendapatkan *cutoff* IL-6 86,95 pg/ml sebagai nilai prognostik yang lebih buruk.

Analisis survival pasien COVID-19 oleh Valle *et al.*, (2020) mendapatkan *median survival* pasien dengan kadar IL- 6 >70 pg/mL lebih rendah dibandingkan dengan kadar IL- 6 ≤ 70 pg/mL serta 2,2 kali berisiko terjadi mortalitas dibanding kadar IL-6 ≤ 70 pg/mL, dengan nilai HR 2,23 (IK 95% 1,61 – 3,09). Kadar IL-6 pada penelitian tersebut merupakan penanda prognostik yang paling kuat untuk kelangsungan hidup mengungguli CRP, D-dimmer dan ferritin setelah disesuaikan dengan kondisi demografis dan komorbid.

Pasien COVID-19 yang mempunyai komorbid diketahui memiliki potensi semakin cepat berkembang menjadi manifestasi lebih berat, sehingga menyebabkan kematian. Penelitian Cheng *et al.*, (2020) menunjukkan kelangsungan hidup akan lebih buruk pada pasien usia tua dan yang memiliki jumlah komorbid dua atau lebih. Penelitian Guan *et al.*, (2020) juga mendapatkan jumlah komorbid berkorelasi dengan *outcome* yang buruk. Penelitian ini mendapatkan pasien yang memiliki komorbid dua atau lebih mengalami *outcome* yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang mempunyai 1 komorbid. Hazard ratio pada pasien dengan 1

komorbid adalah 1,79 (KI 95%:1,16–2,77), sedangkan HR pasien dengan 2 komorbid atau lebih adalah 2,59 (KI 95%:1,61–4,17).

Meta-analisis Espinosa *et al.*, (2020) pada 39 penelitian yang melibatkan 89.238 pasien COVID-19 menunjukkan total prevalensi komorbid pada pasien COVID-19 adalah 42%, 61% diantaranya membutuhkan perawatan ICU. Hipertensi sebanyak 32% merupakan komorbid yang paling umum ditemukan pada keseluruhan populasi, disusul diabetes 22% dan penyakit jantung 13 %. Semakin tinggi prevalensi komorbid semakin tinggi pula kemungkinan pasien COVID-19 memerlukan perawatan intensif atau meninggal, terutama pada pasien yang mempunyai komorbid hipertensi, penyakit jantung dan diabetes yang sudah ada sebelumnya.

Penelitian kohort retrospektif Ge *et al.*, 2021 terhadap 167.500 pasien COVID-19 di Kanada, 43,8% diantaranya memiliki setidaknya satu komorbid. Komorbid yang paling banyak adalah hipertensi 24%, asma 16%, dan diabetes 14,7%, Individu dengan komorbid memiliki risiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa komorbid dengan HR = 2,80 (KI 95%; 2,35-3,34; $p < 0,001$), dan risiko secara substansial meningkat dari HR 2,14 (KI 95%; 1,76-2,60; $p < 0,001$) menjadi 4,81 (KI 95%; 3,95-5,85; $p < 0,001$) ketika jumlah komorbid meningkat dari satu hingga lima komorbid atau lebih. Pertimbangan jumlah komorbid dapat membantu menetapkan stratifikasi risiko pasien COVID-19 saat admisi.

Pemeriksaan dan kontrol glikemik harus direkomendasikan untuk semua pasien COVID-19 meskipun tidak memiliki riwayat diabetes sebelumnya, karena sebagian besar pasien COVID-19 rentan terhadap gangguan metabolisme glukosa.

Pengukuran glukosa darah merupakan pemeriksaan yang mudah dilakukan dan dapat ditemukan pada setiap layanan kesehatan, sedangkan IL-6 berhubungan dengan severitas dan prognostik pasien sehingga dapat dijadikan indikator awal dan andal untuk menilai stratifikasi risiko dan membantu klinisi mengantisipasi *outcome* yang buruk dan memberikan tatalaksana segera. (Li *et al.*, 2020b).

Penelitian analisis ketahanan hidup pada pasien COVID-19 berdasarkan hubungan kadar glukosa dan IL-6 dengan stratifikasi menurut jumlah komorbid belum pernah dilakukan di Sumatera Barat umumnya dan khususnya di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Literatur yang ada saat ini belum mencantumkan *median survival* pada analisis ketahanan hidup pasien COVID-19, sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian analisis ketahanan hidup pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan kadar glukosa dan IL-6 dengan stratifikasi menurut jumlah komorbid.

1.2 Rumusan Masalah

Masalah penelitian dirumuskan berdasarkan uraian pada latar belakang, yaitu sebagai berikut:

1. Berapakah kadar glukosa pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan severitas?
2. Berapakah kadar IL-6 pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan severitas?
3. Apakah terdapat hubungan kadar glukosa dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
4. Apakah terdapat hubungan kadar IL-6 dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

5. Bagaimanakah analisis ketahanan hidup pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan kadar glukosa, IL-6 dengan stratifikasi menurut jumlah komorbid?

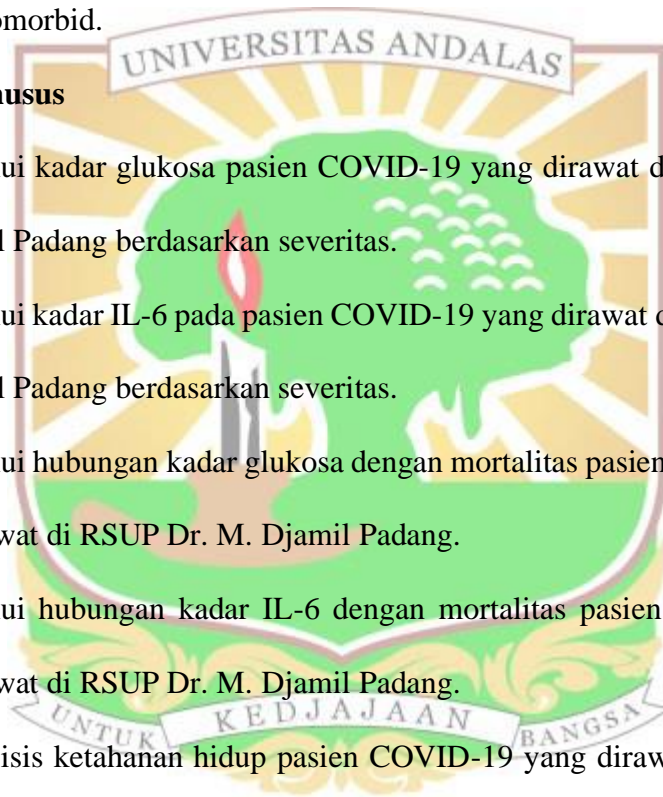
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui analisis ketahanan hidup pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M Djamil Padang berdasarkan kadar glukosa dan IL-6 dengan stratifikasi menurut jumlah komorbid.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar glukosa pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan severitas.
2. Mengetahui kadar IL-6 pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan severitas.
3. Mengetahui hubungan kadar glukosa dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
4. Mengetahui hubungan kadar IL-6 dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
5. Menganalisis ketahanan hidup pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan kadar glukosa dan IL-6 dengan stratifikasi menurut jumlah komorbid.



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan data dasar untuk penelitian lanjutan tentang hubungan kadar glukosa dan IL-6 berdasarkan stratifikasi jumlah komorbid dengan ketahanan hiduppasien COVID-19.

1.4.2 Bagi Klinisi

Memberikan informasi bagi klinisi tentang pentingnya pemeriksaan kadar glukosa dan IL-6 pada pasien COVID-19 sebagai penilaian awal stratifikasi risiko dan membantu klinisi mengantisipasi *outcome* yang buruk dan memberikan tatalaksana yang tepat.

