

Komorbid Diabetes Melitus Pada Pasien COVID-19 Meningkatkan Keparahan: Sebuah Tinjauan Pustaka

I Ketut Wisnuaji Jayawardhana^{1*}, Cut Warnaini²

¹ Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

² Staf Pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

DOI : <https://doi.org/10.29303/lmj.v2i1.978>

Article Info

Received : 14 April 2023

Revised : 28 Mei 2023

Accepted : 29 Mei 2023

Abstract: Diabetes mellitus is one of the most common comorbidities in COVID-19. Comorbid DM increases the severity of COVID-19. The author wants to know why DM comorbidities can increase the severity of COVID-19. The method used is to collect literature for 2020-2021 that is relevant to the topic. Literature searched through the PubMed and Google Scholar search engines with the search keywords Severity AND COVID-19 OR 2019-nCov OR "Coronavirus Disease 2019" AND Comorbid AND "Diabetes mellitus". Several studies state that COVID-19 patients with comorbid diabetes mellitus have an increased severity that leads to death. Viral infection with hyperglycemia conditions makes it easier for viruses to attach to host cells due to increased ACE2 receptors. Cellular immunity decreases due to disruption of T cell function. Inflammatory mediators increase and cause a cytokine storm, making them susceptible to ARDS. DM complications that occur together with viral infections add to the severity of the patient.

Keywords: COVID-19, Diabetes Mellitus, Severity

Introduction

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Awal mula timbulnya COVID-19 dimulai di Cina pada bulan Desember 2019 saat ditemukannya beberapa kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya (Singhal, 2020). SARS-CoV-2 merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul, tidak bersegmen, dengan ukuran 60-140 nm. Masa inkubasi virus selama 1-14 hari dengan rata-rata selama 4-5 hari (Fitriani, 2020). COVID-19 memiliki spektrum gejala yang sangat luas dan mirip dengan gejala penyakit lainnya. Umumnya ciri khas gejala COVID-19 berupa demam, batuk, dyspnea, malaise, kelelahan, dan batuk berdarah (da Rosa Mesquita *et al.*, 2021). Penyebaran SARS-CoV-2 ditransmisikan melalui droplet dan aerosol orang yang terkena COVID-19. Penyebaran SARS-CoV-2 dapat juga melalui airborne dan kontak langsung seperti berjabat tangan. Virus dilepaskan oleh penderita saat batuk, bersin, dan berbicara (Ciotti *et al.*, 2020). Selanjutnya virus masuk melalui selaput lendir dan menyerang organ target yang mengekspresikan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), seperti paru-paru, jantung, renal, dan traktus gastrointestinal (Cennimo, 2021; Marco Cascella *et al.*, 2021).

Transmisi penularan SARS-CoV-2 sangat tinggi dan cepat. Penyebarannya bahkan sudah sampai hingga ke seluruh dunia sehingga ditetapkan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO). Hingga bulan Oktober 2021 sebanyak 245 juta orang di dunia terkonfirmasi positif COVID-19 dengan mortalitas sebesar 4,9 juta orang (WHO, 2022). Indonesia menjadi negara dengan jumlah kasus terkonfirmasi positif dan meninggal tertinggi di Asia Tenggara. Tercatat sudah 4.244.358 orang terkonfirmasi positif COVID-19 dan 143.405 orang meninggal (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, 2022).

Komorbid yang paling banyak menyertai pasien COVID-19 antara lain Hipertensi (39,5%), diabetes melitus (25,2%), dan penyakit jantung (12,4%) (Khan *et al.*, 2020). Penderita COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus (DM) memerlukan perawatan yang lebih lama di RS tanpa DM (Alkundi *et al.*, 2020). Sebuah penelitian menunjukkan diabetes melitus menjadi salah satu faktor risiko mortalitas pada COVID-19 (Satria, Tutupoho and Chalidyanto, 2020). Pasien COVID-19 dengan DM dapat meningkatkan mortalitas pasien sebesar 1,65 kali dibandingkan pasien tanpa DM (N, Lestari., B, 2021). Melalui tinjauan pustaka ini penulis ingin mengetahui penyebab mengapa komorbid DM meningkatkan keparahan pasien COVID-19.

Materials and Methods

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah dengan cara mengumpulkan literatur yang relevan dengan topik yang diangkat yaitu derajat keparahan COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus. Literatur dicari melalui mesin pencari *PubMed* dan *Google Scholar* dengan kata kunci pencarian yaitu *Severity AND COVID-19 OR 2019-nCov OR "Coronavirus Disease 2019" AND Comorbid AND "Diabetes mellitus"*.

Literatur yang dipilih berjenis *systematic review*, *meta-analysis*, dan *clinical trial*. Pencarian literatur dibatasi dari tahun 2020-2021 pada literatur yang dapat diunduh secara gratis. Literatur yang dipilih dan dimasukkan berjumlah dua puluh dua artikel yang berasal dari *PubMed* dan *Google Scholar*.

Result and Discussion

Diabetes melitus (DM) merupakan komorbid yang paling banyak kedua yang menyertai pasien COVID-19 di Indonesia (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, 2022). Data ini didukung oleh *meta-analysis* yang menyatakan bahwa DM sebagai komorbid peringkat kedua yang menyertai pasien COVID-19 (Khan *et al.*, 2020).

Beberapa literatur menunjukkan pasien COVID-19 dengan DM dapat meningkatkan keparahan pasien. Sebuah *meta-analysis* pada pasien COVID-19 di Cina dengan mengambil enam belas penelitian dengan 1.832 sampel menyatakan bahwa komorbid DM berhubungan dengan tingkat mortalitas yang tinggi ($p=0.03$). Dari 1.832 sampel sebanyak 14.4% merupakan pasien COVID-19 dengan komorbid DM. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan meningkatnya gula darah dan HbA1c (Miller, Bhattacharyya and Miller, 2020). Kondisi hiperglikemia pasien meningkatkan perlekatan virus ke dinding sel inang, menghambat pembasmian virus, dan mengganggu fungsi sel T. Hiperglikemia kronis membuat respon imun menjadi abnormal sehingga rentan mengalami hiperinflamasi dan badai sitokin. Komorbid DM yang disertai dengan infeksi virus beresiko terjadinya ketoasidosis dan menyebabkan mortalitas pasien. Kontrol gula darah yang buruk di rumah sakit akibat kurangnya aktifitas fisik dan terbatasnya tenaga kesehatan selama perawatan juga meningkatkan risiko mortalitas pasien (Chen *et al.*, 2020; Pugliese *et al.*, 2020).

Penelitian *meta-analysis* dari sembilan literatur di China menunjukkan pasien COVID-19 dengan DM beresiko dua kali lipat memperparah gejala atau

mortalitas. Penelitian tersebut menggunakan sampel sebanyak 1.070 pasien. Mekanisme yang diduga terlibat adalah gangguan fungsi sel T sehingga imunitas seluler menurun akibat kontrol gula darah yang buruk, mengalami inflamasi kronis, meningkatnya reseptor ACE2, dan memperparah komorbid lainnya yang berhubungan dengan DM seperti obesitas, penyakit jantung, dan hipertensi (Guo *et al.*, 2020). Pasien COVID-19 dengan DM memiliki prevalensi lebih tinggi mengalami penyakit jantung dibandingkan tanpa DM. Pada pasien DM ditemukan *marker* inflamasi yang lebih tinggi seperti LDH, CRP, ferritin, D-dimer, serta menurunnya limfosit. Peningkatan D-dimer dapat ditemukan pada pasien dengan hiperkoagulasi. Hiperkoagulasi meningkatkan risiko pasien mengalami emboli paru-paru dan *deep vein thrombosis* sehingga meningkatkan mortalitas pasien (Mudatsir *et al.*, 2020; Peric and Stulnig, 2020).

Pasien COVID-19 dengan DM berhubungan dengan keparahan dan mortalitas yang lebih tinggi. Pasien memerlukan terapi antibiotik yang lebih lama dan penggunaan ventilator invasive atau non-invasive dibandingkan pasien tanpa DM. Pada pemeriksaan laboratorium seperti leukosit, neutrofil, kadar gula darah puasa, serum kreatinin, nitrogen urea, dan isoenzim kreatinin kinase mengalami peningkatan dibandingkan pasien tanpa DM (Zhang *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2021).

Sebuah *meta-analysis* dari tiga puluh literatur dengan 6.452 sampel menyatakan bahwa diabetes berhubungan dengan prognosis yang buruk meliputi peningkatan mortalitas, keparahan gejala COVID-19, dan kejadian ARDS. Reseptor ACE2 diduga berperan dalam memperparah kondisi pasien (Huang, Lim and Pranata, 2020). ACE2 merupakan glycoprotein yang berfungsi sebagai perlekatan SARS-CoV-2 pada sel inang. ACE2 diekspresikan pada epitel di organ paru-paru, kardiovaskular, ginjal, otak, dan saluran pencernaan. Pengobatan DM dengan liraglutide, pioglitazone, statin, dan ibuprofen dapat meningkatkan ekspresi ACE2 pada penelitian dengan hewan uji. Peningkatan ACE2 terjadi di paru-paru, ginjal, hati, dan pankreas. Risiko keparahan dan mortalitas pada penderita COVID-19 diakibatkan komplikasi dari diabetes melitus. Infeksi SARS-CoV-2 yang merupakan penyebab COVID-19 mendorong terjadinya komplikasi DM sehingga pada akhirnya akan meningkatkan risiko keparahan dan mortalitas pasien COVID-19 dengan komorbid DM (Azar *et al.*, 2020; Parveen *et al.*, 2020; Rahayu *et al.*, 2021).

Infeksi SARS-CoV-2 pada pasien dengan DM mengakibatkan peningkatan mediator inflamasi seperti sitokin, lipopolisakarida, dan toksik metabolit. Peningkatan sel *natural killer* (NK) dan *interferon* γ

meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan cairan interstisial. Peningkatan produksi interferon dan aktivitas sel NK memicu badai sitokin yang mengarah ke peradangan yang luas. Badai sitokin mengakibatkan fibrosis paru, kerusakan paru akut dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan angiotensin II meningkat menyebabkan resistensi insulin, hiperglikemia, dan kerusakan endotel pembuluh darah yang beresiko menyebabkan penyakit kardiovaskular seperti tromboemboli dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Infeksi juga meningkatkan produksi fibrinogen dan D-dimer sehingga meningkatkan koagulasi darah dan kerusakan endotel pembuluh darah, sehingga menyebabkan tromboemboli dan DIC (Varikasuvu, Dutt and Thangappazham, 2020; Li *et al.*, 2021)

Conclusion

Pasien Covid-19 dengan komorbid DM memiliki angka keparahan dan mortalitas yang tinggi, hal ini disebabkan Covid-19 memicu beberapa reaksi imunitas di tingkat seluler dan menimbulkan komplikasi penyakit lainnya.

Acknowledgements

-

References

- Alkundi, A. *et al.* (2020) 'Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: A retrospective single centre study', *Elsevier* [Preprint], (January). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108263>.
- Azar, W.S. *et al.* (2020) 'COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other', *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(4), pp. 451–463. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09573-6>.
- Cennimo, D.J. (2021) *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, *Medscape*. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview>.
- Chen, J. *et al.* (2020) 'The Impact of COVID-19 on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Frontiers in Endocrinology*, 11(October), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.574541>.
- Ciotti, M. *et al.* (2020) 'The COVID-19 pandemic', *Taylor & Francis*, 57(6), pp. 365–388. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.178319>

- 8.
- Fitriani, N. indah (2020) 'Tinjauan Pustaka COVID-19: Virologi, Patogenesis, dan Manifestasi Klinis', *Jurnal Medika Malahayati*, 4(1), p. 8.
- Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 (2022) *Peta Sebaran COVID-19*. Available at: Peta Sebaran COVID-19 %7C Covid19.go.id (Accessed: 18 August 2022).
- Guo, L. *et al.* (2020) 'Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China: A meta-analysis', *Elsevier* [Preprint], (July). Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.diares.2020.108346>.
- Huang, I., Lim, M.A. and Pranata, R. (2020) 'Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression: Diabetes and COVID-19', *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), pp. 395-403. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>.
- Khan, M.M.A. *et al.* (2020) 'Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis', *Journal of Global Health*, 10(2), pp. 1-14. Available at: <https://doi.org/10.7189/jogh.10.020503>.
- Li, G. *et al.* (2021) 'Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms', *International Journal of Endocrinology*, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/7394378>.
- Lim, S. *et al.* (2021) 'COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management', *Nature Reviews Endocrinology*, 17(1), pp. 11-30. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>.
- Marco Cascella *et al.* (2021) *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)* - PubMed, StatPearl Publishing LLC. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/>.
- Miller, L.E., Bhattacharyya, R. and Miller, A.L. (2020) 'Diabetes mellitus increases the risk of hospital mortality in patients with Covid-19: Systematic review with meta-analysis', *Medicine*, 99(40), p. e22439. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002243>
- Mudatsir, M. *et al.* (2020) 'Predictors of COVID-19 severity : a systematic review and meta-analysis [version 1 ; peer review : 2 approved]', *Clinical Infectious Diseases*, 71(16), pp. 2199-2206.
- N, Lestari., B, I. (2021) 'Diabetes Melitus Sebagai Faktor Risiko Keparahannya dan Kematian Pasien Covid-19: Meta-Analisis', *Biomedika*, 13(1), pp. 83-94. Available at: <https://doi.org/10.23917/biomedika.v13i1.13544>.
- Parveen, R. *et al.* (2020) 'Association of diabetes and hypertension with disease severity in covid-19 patients: A systematic literature review and exploratory meta-analysis', *Elsevier* [Preprint], (January). Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.diares.2020.108295>.
- Peric, S. and Stulnig, T.M. (2020) 'Diabetes and COVID-19: Disease – Management – People', *Wiener Klinische Wochenschrift*, 132(13-14), pp. 356-361. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01672-3>.
- Pugliese, G. *et al.* (2020) 'Is diabetes mellitus a risk factor for CoronaVirus Disease 19 (COVID-19)?', *Acta Diabetologica*, 57(11), pp. 1275-1285. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01586-6>.
- Rahayu, L.A.D. *et al.* (2021) 'Hipertensi, Diabetes Melitus, dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbid Utama Terhadap Mortalitas Pasien COVID-19: Sebuah Studi Literatur', *Jimki : Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9.
- da Rosa Mesquita, R. *et al.* (2021) 'Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review', *Wiener Klinische Wochenschrift*, 133(7-8), pp. 377-382. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>.
- Satria, R.M.A., Tutupoho, R.V. and Chalidyanto, D. (2020) 'Analisis Faktor Risiko Kematian dengan Penyakit Komorbid COVID-19', *Jurnal Keperawatan Silampari*, 4, p. 8. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.31539/jks.v4i1.1587>.
- Singhal, T. (2020) 'A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)', *Indian Journal of Pediatrics*, 87(4), p. 6. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>.
- Varikasuvu, S.R., Dutt, N. and Thangappazham, B. (2020) 'Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality', *Elsevier* [Preprint], (Agustus). Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.08.015>.
- WHO (2022) *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. Available at: <https://covid19.who.int/> (Accessed: 18 August 2022).
- Zhang, Y. *et al.* (2020) 'Comorbid Diabetes Mellitus was Associated with Poorer Prognosis in Patients

with COVID-19: A Retrospective Cohort Study
Yan', *medRxiv* [Preprint]. Available at:
<https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042358>.