

Kadar Gula Darah dan Keparahan COVID-19 pada Pasien Diabetes Melitus di Ruang Rawat Intensif: Serial Kasus

**Fatira Ratri Audita,* Arini Ika Hapsari,*
Andi Marsa Nadhira,* Muhammad Hafiz Aini****

*Rumah Sakit Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat, Indonesia
**Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat, Indonesia

Abstrak

Pendahuluan: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) memiliki tingkat keparahan dari flu ringan hingga gagal napas dan kematian. Diabetes melitus (DM) dianggap sebagai salah satu faktor risiko kerentanan infeksi dan tingkat keparahan penyakit pada COVID-19. Serial kasus ini melaporkan gejala klinis, penemuan pemeriksaan penunjang, dan mortalitas pada pasien COVID-19 berat dengan komorbid DM.

Ilustrasi Kasus: Laporan ini merupakan serial kasus dari tiga pasien perempuan usia 50-68 tahun, dengan COVID-19 terkonfirmasi dan komorbid DM yang dirawat di perawatan intensif dari bulan April hingga Juli 2020. Dua pasien mengalami hiperglikemia pada presentasi awal. Selama perawatan, dua pasien cenderung mengalami hiperglikemia, sementara satu pasien lebih sering mengalami hipoglikemia. Dua pasien mengalami pneumonia terkait infeksi rumah sakit dan gagal ginjal akut selama perawatan. Satu pasien meninggal dunia.

Diskusi: Ketiga subjek mengalami fluktuasi kondisi dan gula darah yang sulit dicapai selama perawatan. Satu pasien mengalami gagal napas dan meninggal dunia, sementara dua pasien lainnya dipulangkan setelah perbaikan keadaan. Kondisi hiperglikemia dan hipoglikemia pada DM diperkirakan berperan dalam keparahan infeksi COVID-19.

Kesimpulan: DM dapat memperburuk kondisi pasien yang terinfeksi COVID-19. Kadar gula darah normal saat presentasi awal tidak menjadi jaminan prognosis baik pada pasien; sehingga, kontrol gula darah pada pasien COVID-19 dengan DM merupakan hal yang krusial.

Kata Kunci: Critical care, COVID-19, diabetes melitus

Blood Glucose Levels and Severity of COVID-19 in Patients with Diabetes Mellitus in Intensive Care Unit: A Case Series

Fatira Ratri Audita,* Arini Ika Hapsari,*
Andi Marsa Nadhira,* Muhammad Hafiz Aini**

*Universitas Indonesia Hospital, Depok, West Jakarta, Indonesia
* Internist, Universitas Indonesia Hospital, Depok, West Jakarta, Indonesia

Abstract

Introduction: The severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) ranges from mild flu to respiratory distress and death. Diabetes mellitus (DM) is considered as one of the risk factors for infection susceptibility and disease severity. This case series reports the clinical features, ancillary test findings, and mortality in patients with severe COVID-19 and DM.

Case Illustration: This study reports three female patients, aged 50-68 years old, with severe COVID-19 and DM whom were hospitalized in intensive care unit from April to July 2020. Two patients presented with hyperglycemia upon admission. During hospitalization, two patients tended to be hyperglycemic, while the other one had more episodes of hypoglycemia. Two patients suffered from hospital-associated pneumonia and acute kidney injury throughout hospital stay. One patient passed away.

Discussion: All patients had fluctuating general condition and unstable blood glucose levels during hospitalization. One patient passed away due to respiratory distress, while the other two were discharged after their general condition improved. Hyperglycemic and hypoglycemic states in DM patients are proposed to play a role in the severity of COVID-19 infection.

Conclusion: DM may aggravate COVID-19 infection. Initial normal blood glucose levels upon admission does not guarantee good prognosis; therefore, blood glucose control in COVID-19 patients remains extremely crucial.

Keywords: Critical care, COVID-19, diabetes mellitus

Pendahuluan

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) memiliki tingkat keparahan yang beragam, mulai dari gejala flu ringan hingga pneumonia berat, gagal napas, hingga kematian. Secara umum, individu dengan diabetes melitus (DM) memiliki risiko infeksi lebih tinggi karena adanya penurunan daya tahan tubuh. Saat ini, DM dianggap sebagai salah satu faktor risiko pada COVID-19, baik pada kerentanan infeksi dan tingkat mortalitas dan morbiditas. Serial kasus ini melaporkan gejala klinis, penemuan laboratorium, serta mortalitas pada pasien COVID-19 berat dengan komorbid DM yang dirawat di ruang rawat intensif.

Ilustrasi Kasus

Kasus 1

Pasien wanita usia 57 tahun dirujuk dengan keluhan utama lemas dan tidak mau

makan sejak satu minggu. Pasien sebelumnya dirawat dengan riwayat ketoasidosis diabetikum dan sudah mendapat terapi insulin rapid acting dari rumah sakit (RS) sebelumnya. Pasien juga mengeluhkan luka bernanah pada kulit kepala yang muncul sejak dua minggu yang lalu. Keluhan demam, batuk, sesak, atau pilek disangkal. Selain riwayat DM sejak lima tahun lalu yang tidak terkontrol obat, pasien juga memiliki riwayat tuberkulosis paru dengan pengobatan tidak tuntas 10 tahun yang lalu.

Pada pemeriksaan fisik awal, ditemukan tekanan darah (TD) yang tinggi, yaitu 162/80 mmHg, dan adanya abses pada kulit kepala. Pemeriksaan penunjang hematologi, elektrolit, dan analisis gas darah (AGD) dalam batas normal, namun terdapat adanya hipoalbuminemia (2 g/L) dan hiperglikemia (gula darah sewaktu (GDS) 232 mg/dL). *Computed tomography scan* (CT scan) toraks menunjukkan gambaran unilateral ground glass opacity non-rounded pada segmen lateral lobus inferior paru kiri. Hasil pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) *severe acute respiratory*

syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) belum tersedia.

Pasien selanjutnya didiagnosis sebagai pneumonia dengan infeksi COVID-19 probable dan ketoasidosis diabetikum, dan menjalani perawatan di kamar *intensive care unit* (ICU) isolasi. Terapi yang diberikan adalah levofloksasin intravena, injeksi insulin reguler, amlodipin, ramipril, dan obat anti tuberkulosis (OAT) kombinasi. Selama masa perawatan, pasien juga sempat menjalani operasi debridement abses kapitis sebanyak empat kali, dengan hasil kultur pus *Staphylococcus aureus*.

Pasien tidak memerlukan bantuan ventilasi selama masa perawatan di ICU. Gula darah pasien cenderung fluktuatif selama masa perawatan, berada dalam rentang 175-260 mg/dL. Transfusi albumin dan *packed red blood cells* (PRC) sempat dilakukan beberapa kali dalam masa perawatan. Setelah 23 hari masa perawatan, pasien dipulangkan karena keadaan umum yang membaik dan hasil PCR SARS-CoV-2 yang sudah konversi menjadi negatif pada pemeriksaan ke-3 dan ke-4. Pasien selanjutnya dianjurkan untuk kontrol rutin ke poli.

Kasus 2

Pasien wanita usia 68 tahun datang ke instalasi gawat darurat (IGD) dengan keluhan batuk berdahak putih selama dua bulan tanpa sesak maupun demam, dan PCR SARS-CoV-2 positif. Pasien diketahui memiliki riwayat penyakit hipertensi dan DM lebih dari satu tahun terakhir yang terkontrol dengan obat minum.

Pada pemeriksaan awal, didapatkan adanya hipertensi (TD 198/90 mmHg), namun pemeriksaan fisik lain, termasuk toraks, berada dalam batas normal. Hasil pemeriksaan penunjang menunjukkan adanya hiperglikemia (GDS 218 mg/dL), hiponatremia (natrium 122 mEq/L), leukositosis dan limfositopenia ringan, dengan *C-reactive protein* (CRP) di bawah 2,5 mg/L. Tidak ditemukan adanya infiltrat pada foto toraks awal. Pasien mendapatkan protokol tatalaksana COVID-19 berupa azitromisin, hidroklorokuin, dan oseltamivir ditambah dengan obat untuk koreksi tekanan darah, natrium, dan glukosa darah.

Obat DM yang didapatkan adalah Metformin dan Lantus.

Pasien sempat mengalami perburukan saat dirawat, dengan episode hipoglikemia (77

mg/dL) dan hiponatremia berat (117 mEq/L), acute confusional state, psikosis akut, dan gangguan ginjal akut, sehingga dipindahkan ke ICU setelah dirawat selama 35 hari di ruang rawat inap biasa. Foto toraks akhir pasien menunjukkan gambaran pneumonia di parakardial bilateral dan perihilar kiri. Selain hasil PCR SARS-CoV-2 yang positif, kultur sputum juga menunjukkan isolat *Acinobacter baumannii* yang sensitif seftriakson. Selama perawatan, pasien tidak menunjukkan gejala sesak dan hanya mendapatkan suplementasi oksigen 2 liter per menit (LPM) melalui kanula nasal.

Pasien pulang setelah dua bulan perawatan setelah perbaikan kondisi dan hasil PCR SARS-CoV-2 yang negatif sebanyak dua kali berturut-turut dari 16 kali pemeriksaan PCR. Kontrol gula darah pasien saat pulang adalah 230 mg/dL dengan HbA1c 7,4%, yang dikontrol dengan obat pulang Lantus dan Metformin.

Kasus 3

Pasien wanita usia 50 tahun datang ke IGD dengan keluhan utama sesak napas yang memberat sejak tiga hari. Selama 10 hari terakhir, pasien juga mengeluhkan batuk. Demam dan gejala saluran pernapasan lain disangkal. Pasien memiliki riwayat penyakit hipertensi, DM, dan dislipidemia; pasien jarang mengonsumsi obat untuk penyakit-penyakit tersebut. Riwayat kontak dengan pasien terkonfirmasi COVID-19 tidak diketahui.

Pada pemeriksaan fisik awal, TD pasien 150/80 mmHg, laju napas 38 kali/menit, dan saturasi oksigen 98% (dengan penggunaan oksigen 8 LPM lewat kanula nasal). Terdapat nyeri tekan pada bagian epigastrium dan ronki pada kedua lapang paru, namun pemeriksaan fisik lainnya ada dalam batas normal. Hasil pemeriksaan laboratorium awal dalam batas normal, termasuk GDS dengan hasil 128 mg/dL; namun terdapat CRP yang tinggi (199 mg/L) dan foto polos toraks yang menunjukkan adanya pneumonia bilateral. CT scan toraks tidak dilakukan. Pasien lalu didiagnosis sebagai pneumonia dengan infeksi COVID-19 probable, DM, dan hipertensi. Terapi awal yang diberikan adalah azitromisin dan sefepim intravena, kloroquin tablet, metilprednisolon intravena, serta berbagai obat simptomatik. Akibat kondisi pasien yang memburuk karena sindrom distres pernapasan akut, pasien diintubasi pada hari pertama rawat di ICU.

Selama dirawat, terdapat fluktuasi pada kadar gula darah pasien dalam rentang 150-415 mg/dL, dan pasien mendapat insulin reguler dengan dosis 1-2 mg/jam. Selama beberapa minggu perawatan, pasien mengalami sepsis, ventilator-associated pneumonia, gagal ginjal dan ulkus dekubitus pada regio punggung dan femur. Pada hari ke-22 perawatan, dilakukan weaning ventilator. Pasien sempat sadar dan mendapatkan suplementasi oksigen melalui *high flow nasal canule* (HFNC). Namun, pasien memburuk dan mengalami henti jantung dan meninggal pada hari rawat ke-26. Selama rawat, pasien menjalani tiga kali pemeriksaan PCR SARS-CoV-2, dengan hasil positif pada ketiganya.

Diskusi

Pada ketiga kasus di atas, terdapat kesamaan yaitu adanya infeksi COVID-19 terkonfirmasi, komorbid berupa DM dengan gula darah yang belum terkontrol, episode perawatan di ICU, dan waktu perawatan yang lama. Pada kasus ketiga, didapatkan pasien meninggal setelah perawatan selama 26 hari setelah sempat diintubasi. Perbandingan variasi klinis pada ketiga pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Keparahan infeksi pada ketiga pasien dengan komorbid DM didukung oleh sebuah meta-analisis oleh Mantovani et al, yang menunjukkan adanya peningkatan risiko keparahan infeksi COVID-19 dua kali lebih besar dan risiko kematian dalam perawatan RS tiga kali lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa komorbid.¹ Selain itu, beberapa studi juga menunjukkan bahwa 12% - 22% pasien yang terinfeksi COVID-19 merupakan pasien dengan komorbid DM.² Laporan dari *Chinese Center for Disease Control and Prevention* menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan mortalitas pada pasien dengan diabetes, dengan persentase 7.3% dibandingkan 2.3% secara keseluruhan.³ Studi awal oleh Bode et al⁴ menemukan perbedaan bermakna antara tingkat mortalitas pasien COVID-19 dengan hiperglikemia (dengan atau tanpa riwayat diabetes) yaitu 28,8%, dibandingkan dengan tingkat mortalitas pasien COVID-19 normoglikemia yaitu 6,2%.⁴⁻⁵

DM menyebabkan kondisi peradangan metabolik dan vaskular yang mempengaruhi respon terhadap patogen.^{3,6-8} DM dianggap memperberat kondisi stress metabolik pada COVID-19 dengan hormon-hormon kontra-regulator, salah satunya hiperglikemia reaktif dan kontrol gula darah yang fluktuat-

Tabel 1. Perbandingan Variasi Klinis pada Pasien

Variabel	Pasien 1	Pasien 2	Pasien 3
Keluhan utama	Lemas, tidak mau makan sejak 7 hari	Batuk berdahak sejak 2 bulan	Sesak napas yang memberat sejak 3 hari, batuk sejak 10 hari
Lama rawat	23 hari	60 hari	26 hari
Foto polos / CT scan toraks saat admisi	CT scan toraks: unilateral ground glass opacity non-rounded pada segmen lateral lobus inferior paru kiri	Foto polos toraks: Jantung dan paru dalam batas normal	Foto polos toraks: Pneumonia bilateral
Riwayat DM	Sejak lima tahun, tidak terkontrol obat	Sejak satu tahun, terkontrol obat oral	Durasi tidak diketahui, tidak terkontrol obat
GDS saat admisi	232 mg/dL	218 mg/dL	128 mg/dL
Rentang GDS selama perawatan	175-260 mg/dL	69-250 mg/dL	150-415 mg/dL
Ventilation assistance	Tidak ada	Oksigen 2 LPM dengan kanula nasal	Ventilator, HFNC
Hasil pemeriksaan PCR SARS-CoV-2	Positif pada pemeriksaan ke-1 dan ke-2, negatif pada pemeriksaan ke-3 dan ke-4	Positif pada pemeriksaan ke-1 dan ke-14, negatif pada pemeriksaan ke-15 dan ke-16	Positif pada pemeriksaan ke-1 hingga ke-3
Diagnosis lain	DM dengan riwayat KAD, hipertensi, tuberkulosis paru putus obat, hipoalbuminemia, anemia, abses kapitis	DM, hipertensi, acute confusional state, hospital-associated pneumonia, psikosis akut, dan gangguan ginjal akut	Sepsis, ventilator-associated pneumonia, gagal ginjal, ulkus dekubitus pada regio punggung dan femur
Terapi DM	Injeksi insulin rapid acting reguler	Injeksi insulin long acting dan metformin.	Injeksi insulin rapid acting reguler
Outcome	Pulang dengan perbaikan kondisi	Pulang dengan perbaikan kondisi	Meninggal

if.^{3,6-8} Kurva gula darah harian ketiga pasien menunjukkan hasil yang fluktuatif, dengan kecenderungan hiperglikemia pada pasien 1 dan 3.

Studi oleh Sardu, et al.⁹ menemukan adanya peningkatan mortalitas pada pasien COVID-19 berat yang mengalami hiperglikemia saat admisi. Namun, didapatkan temuan berlawanan pada serial kasus ini.^{5,9} Walaupun gula darah pasien 3 berada dalam batas normal saat admisi, kondisi hiperglikemia yang dialami selama perawatan cenderung lebih berat (GDS tertinggi mencapai 415 mg/dL) jika dibandingkan dengan dengan pasien 1 dan 2. Hal ini dapat berhubungan dengan gejala klinis pasien yang juga lebih berat, karena kondisi hiperglikemia akut menyebabkan peningkatan mediator inflamasi.¹⁰

Pada pasien dengan infeksi COVID-19, hal ini dapat berperan pada terjadinya badai sitokin. Selain itu, kondisi hiperglikemia juga dapat menginduksi reaksi glikosilasi pada sel *receptor angiotensin converting enzyme-2* (ACE-2) akibat ikatan antara reseptor ACE-2 dengan virus.^{3,6-8} Peningkatan kadar ACE-2 terglykosilasi jaringan pada kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat mempermudah proses intrusi seluler dari virus SARS-CoV-2, sehingga dapat timbul tingkat keparahan penyakit yang lebih tinggi.^{3,6-8}

Pasien 2 diketahui mengalami beberapa episode hipoglikemia selama perawatan. Salah satu studi retrospektif di Wuhan menemukan bahwa 10,3% pasien COVID-19 dengan diabetes mengalami paling tidak satu episode hipoglikemia. Hipoglikemia dapat memicu aktivasi monosit dan reaktivitas platelet, serta meningkatkan risiko mortalitas kardiovaskular pada pasien diabetes.¹¹ Pengaruh hipoglikemia terhadap COVID-19 masih perlu dipelajari lebih lanjut.

Namun, terdapat beberapa penemuan kasus yang menandakan adanya hubungan dua arah antara DM dan COVID-19.⁵ Tidak hanya DM yang dapat meningkatkan kerentanan infeksi dan tingkat mortalitas dan morbiditas terkait COVID-19, COVID-19 diduga juga dapat memperburuk kondisi DM atau menyebabkan hiperglikemia awitan baru. Studi oleh Singh membagi entitas ini menjadi beberapa kelas, yaitu hiperglikemia terinduksi stres (*stress-induced hyperglycemia*), DM awitan baru, hiperglikemia akibat efek langsung dari COVID-19 pada pankreas, dan diabetes sekunder atau hiperglikemia terinduksi obat (terutama akibat penggunaan kortikosteroid).⁵ Seperti yang disebutkan sebelumnya, SARS-CoV-2 berikatan dengan *receptor angioten-*

sin converting enzyme-2 (ACE-2) yang diekspresikan pada berbagai organ metabolisme, seperti sel beta pankreas, sel adiposa, usus halus, dan ginjal.¹² Ikatan ini diperkirakan merubah metabolisme glukosa pada tingkat genetik, sehingga memperburuk DM yang sudah ada atau menimbulkan mekanisme penyakit DM yang baru.¹² Namun, apakah DM awitan baru akibat COVID-19 akan mengalami remisi ketika COVID-19 sudah sembuh masih belum diketahui. Diperlukan studi dengan pasien yang lebih banyak untuk menentukan hubungan bidireksional antara DM dengan COVID-19.

Kesimpulan

Adanya komorbid DM dan hiperglikemia awitan baru dapat memperburuk kondisi pasien yang terinfeksi COVID-19. Namun, kadar gula darah normal saat presentasi awal tidak menjadi jaminan prognosis baik pada pasien; sehingga, kontrol gula darah pada pasien COVID-19 dengan DM merupakan hal yang krusial.

Daftar Pustaka

1. Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Jul;30(8):1236–48.
2. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism [Internet].* 2020 Jun 1 [cited 2021 Mar 13];107:154217. Available from: /pmc/articles/PMC7102643/
3. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020 Jul;14(4):303–10.
4. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol [Internet].* 2020 Jul 1 [cited 2021 Mar 13];14(4):813–21. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1932296820924469>
5. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. Vol. 167, *Diabetes Research and Clinical Practice.* Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 108382.

6. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus [Internet]. Vol. 318, American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. American Physiological Society; 2020 [cited 2021 Mar 13]. p. E736–41. Available from: <http://www.ajpendo.org>
7. Zhou W, Ye S, Wang W, Li S, Hu Q. Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia. *J Diabetes Res.* 2020;2020.
8. Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2020;(May):895–908.
9. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Hyperglycaemia on admission to hospital and COVID-19 [Internet]. Vol. 63, *Diabetologia*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020 [cited 2021 Mar 13]. p. 2486–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125>
10. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: How are they interlinked? *J Biomed Sci.* 2016;23(1):1–18.
11. Hussain A, Bhowmik B, Cristina N. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:1–9.
12. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH. New-Onset Diabetes in Covid-19. 2020;1–2.

