

Penanganan Diabetes Sebagai Upaya Mencegah Keparahan COVID-19

Luse Loe **, ** Ferius Soewito***

* * Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Atma Jaya, Jakarta, Indonesia.
Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

** Divisi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes, Departemen Ilmu Penyakit Dalam,
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran – RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

*** *Flexfree Musculoskeletal Rehabilitation Clinic*

Pendahuluan

Corona Virus Disease (COVID)-2019 saat ini menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia termasuk di Indonesia. Kasus COVID-19 pertama ditemukan di Indonesia tanggal 2 Maret 2020 sebanyak 2 kasus hingga 7 Agustus 2022 mencapai 6.244.978 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 157.095 kasus. Tingginya tingkat penyebaran kasus, manifestasi klinis yang sangat beragam, morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh COVID-19 menimbulkan perhatian khusus bagi para klinisi mengenai faktor-faktor yang dapat menyebabkan seseorang menjadi rentan terhadap COVID-19 dan faktor apa saja yang berkaitan dengan derajat keparahan penyakit tersebut. Indonesia memiliki *Case Fatality Rate* (CFR) yang lebih tinggi daripada rata-rata CFR di dunia. Kasus meninggal dunia COVID-19 di Indonesia dialami oleh pasien dengan komorbid. Komorbid terbanyak yang didapatkan adalah diabetes melitus (DM).^{1,2}

Diabetes Melitus dan Keparahan COVID-19

Derajat sakit COVID-19 terbagi dari tanpa gejala, ringan, sedang hingga berat dan

kritis. Derajat keparahan manifestasi klinis COVID-19 yang bervariasi ini dipengaruhi oleh interaksi antara faktor virus dan faktor pejamu, seperti viral load, varian virus, respon sitopatik virus dan kemampuan respons imun pejamu. Virus yang masuk ke dalam sel akan menimbulkan aktivasi respons imun alamiah dan adaptif. Disregulasi sistem imun berperan dalam terjadinya kerusakan jaringan pada infeksi COVID-19.³⁻⁴

Penelitian metaanalisis oleh Abdi, et al.⁵ melaporkan prevalensi COVID dengan DM adalah sebesar 14.5%, dengan manifestasi klinis tidak berbeda jauh dengan populasi tanpa DM, namun populasi DM memiliki gejala klinis yang lebih berat dan pada pemeriksaan laboratorium ditemukan peningkatan persentasi neutrofil dan penurunan limfosit, peningkatan HbA1c, penurunan total protein dan albumin serta peningkatan LED, CRP dan IL-6. Diabetes merupakan faktor risiko yang berhubungan dengan prognosis yang buruk terkait risiko ARDS dan lama rawat yang tinggi.

Penderita DM lebih sering terinfeksi dan berisiko tinggi mengalami komplikasi dan kematian akibat COVID-19.⁶ Kejadian COVID-19 lebih sering terjadi pada popula-

Korespondensi: Luse Loe

E-mail: luse@atmajaya.ac.id

si dengan DM dibandingkan populasi tanpa DM. Mortalitas COVID-19 dengan DM lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa DM.⁷⁻¹⁰ Beberapa faktor yang menyebabkan peningkatan risiko dan keparahan infeksi SARS-CoV-2 pada diabetes adalah adanya peningkatan ekspresi ACE2, peningkatan furin, gangguan fungsi sel-T dan peningkatan interleukin-6 (IL-6).¹¹

Disregulasi Imun Pada Diabetes

Diabetes Melitus tipe 2 adalah suatu kondisi yang berhubungan dengan keadaan inflamasi tingkat rendah yang disebabkan oleh disfungsi jaringan adiposa dan resistensi insulin. Kemampuan respon imun pejamu berbeda-beda, terutama pada pasien dengan DM. Hubungan antara DM dengan berbagai infeksi telah banyak diketahui. Diabetes berhubungan dengan gangguan imunitas tubuh, baik innate ataupun adaptif sehingga terjadi disregulasi imun.¹²⁻¹⁴

Pasien dengan DM lebih rentan terkena infeksi melalui gangguan pada sistem imun innate dan adaptif. Keadaan itu berhubungan dengan disfungsi imun akibat kondisi hiperglikemia yang kronis. Diabetes menyebabkan penurunan jumlah leukosit, gangguan fungsi leukosit seperti penurunan kemotaksis, fagositosis, penurunan adheren neutrofil polymorphoneutrophils PMN, gangguan monosit, makrofag serta apoptosis dan gangguan fungsi komplemen. Respon kemotaksis dapat diperbaiki dengan penggunaan insulin. Kendali glikemik yang buruk pada pasien DM tipe 2 dapat menyebabkan terjadinya peningkatan *reactive oxygen species* (ROS), peningkatan sitokin pro-inflamasi, dan gangguan berbagai aspek respons imun seseorang.¹²⁻¹⁷

Hiperglikemia pada COVID-19

Hiperglikemia telah diketahui berkaitan dengan tingginya mortalitas pada pasien COVID-19. Angka kematian dan gagal nafas ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan hiperglikemia, baik yang memiliki atau tidak memiliki riwayat diabetes. Carrasco-Sanchez *et al.* dalam SEMI-COVID-19 registry yang melibatkan lebih dari 11.000 pasien di Spanyol mendapatkan kadar gula darah ≥ 180 mg/dL pada populasi umum dikaitkan dengan luaran yang buruk. Studi tersebut mendapatkan peningkatan risiko yang bermakna untuk terjadinya luaran klinis secara komposit (perawatan ICU, ventilasi mekanik, dan/atau kematian). Kendali glikemik yang buruk (glu-

kosa ≥ 180 mg/dL) secara signifikan berkaitan dengan prognosis yang buruk pada pasien COVID-19 baik pada pasien DM ataupun yang tidak mempunyai riwayat DM sebelumnya.^{18,19}

Hiperglikemia pada pasien COVID-19 disebabkan karena hiperglikemia reaktif yang diakibatkan oleh proses inflamasi SARS-CoV-2, gangguan virus langsung pada pankreas, pasien yang sudah diketahui memiliki DM sebelumnya, onset baru diabetes melitus atau obat steroid yang digunakan pada terapi COVID-19. Pemeriksaan kadar gula darah pada pasien dalam perawatan sangat penting dilakukan.²⁰⁻²²

Hiperglikemia pada COVID-19 tidak hanya terjadi pada penderita diabetes. *Stress induced hyperglycemia* (SIH) atau hiperglikemia akut adalah bentuk hiperglikemia sekunder pada pasien dengan penyakit kritis, trauma, tindakan pembedahan sebagai respons stress metabolik. Banyak faktor berperan terhadap terjadinya hiperglikemia dalam perawatan, seperti adanya stres metabolik berat, nutrisi enteral dan parenteral, serta obat-obatan yang dapat meningkatkan glukosa darah dan sangat tergantung pada adanya penyakit dasar diabetes melitus sebelumnya.²³

Mekanisme yang mendasari peningkatan keparahan COVID-19 pada kondisi hiperglikemia belum diketahui secara pasti. Beberapa kemungkinan-kemungkinan yang menyebabkannya adalah peningkatan kadar gula darah dapat mengubah virulensi SARS-CoV-2, atau virus itu sendiri yang secara langsung mengganggu sekresi insulin, kontrol glikemik atau obat steroid yang digunakan pada terapi COVID-19 belum dapat dijelaskan.⁷ Virus SARS dapat bersifat diabetogenik. Secara Immunostaining protein, ACE2 ditemukan pada islet pankreas, namun tidak pada sel eksokrin, yang menandakan bahwa CoV dapat menyebabkan diabetes dengan cara menghancurkan islet.^{24,25} Ikatan ACE2 dengan SARS-CoV-2 pada COVID-19 menunjukkan adanya hiperglikemia berkepanjangan yang tidak terkontrol, pada kondisi tanpa riwayat DM sebelumnya.¹⁹

Kontrol glikemik yang baik dapat mengurangi jumlah pengikatan glikosilasi virus pada paru-paru dan dapat memperbaiki inflamasi dan gejala COVID-19. Kontrol glikemik yang buruk dapat membuat derajat penyakit COVID-19 menjadi lebih berat. Penelitian di Wuhan pada 138 pasien COVID-19, melaporkan terapi glukokortikoid digunakan pada 44.9% pasien non-ICU dan 72.2% pasien ICU. Pemberian steroid pada

pasien COVID-19 terutama derajat berat, dapat menyebabkan hiperglikemia yang diinduksi oleh steroid, sehingga sangat penting dalam monitor kadar gula darah secara ketat. Pemberian insulin disarankan untuk mengontrol kadar gula darahnya.^{7,19,26-30}

Manajemen Diabetes pada COVID-19

Optimalisasi kendali glikemik selama masa perawatan pada pasien COVID-19 dapat mengurangi risiko keparahan penyakit. Hiperglikemia merupakan faktor prognostik yang kuat dalam menentukan *outcome* pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Peningkatan glukosa darah dapat meningkatkan respons inflamasi sehingga menyebabkan keparahan hingga kematian pada pasien COVID-19.^{24,27,28}

Tatalaksana hiperglikemia pada COVID-19 berdasarkan klasifikasi klinis, komorbiditas lainnya, usia serta faktor risiko lainnya seperti adanya gangguan ginjal, atau gangguan hati. Kebanyakan pasien DM yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 akan membutuhkan insulin terutama pada derajat berat-kritis. Pemberian insulin intravena selain pada kondisi krisis hiperglikemia, juga digunakan pada pasien dengan sakit kritis, sepsis, gangguan hemodinamik, kasus pasien dengan asupan oral yang sangat buruk, menggunakan ventilasi mekanik atau dalam terapi kortikosteroid dengan kadar gula darah tidak terkendali. Pemberian insulin subkutan dapat diberikan jika kondisi pasien sudah stabil dan sudah bisa makan.²⁹⁻³¹

Pemberian metformin, sulfonilurea, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4 inhibitor), inhibitor sodium glucose transporter-2 (SGLT-2), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA), pioglitazone tidak direkomendasikan sebagai terapi DM tipe 2 dengan infeksi COVID-19 derajat berat-kritis. Terapi pulang kemudian disesuaikan dengan kadar HbA1c setelah pasien bisa berobat jalan. Pada kadar HbA1c <7% pasien boleh melanjutkan regimen terapi sebelum pasien dirawat, jika kadar HbA1c 7-9% dianjurkan penggunaan kombinasi terapi diabetes oral ditambah dengan 50% dosis insulin basal saat pasien dirawat, dan jika kadar HbA1c >9% disarankan penggunaan dosis insulin basal bolus yang sama seperti saat pasien dirawat atau kombinasi terapi diabetes oral ditambah 80% dari dosis insulin basal saat rawat inap. Pada pasien dengan COVID-19 derajat ringan penggunaan obat oral diabetes atau GLP-1RA masih dapat dipertimbangkan asal disesuaikan

dengan kondisi klinis dan tidak meningkatkan risiko hipoglikemia pada pasien.^{30,31}

Diabetes dan kondisi hiperglikemia merupakan faktor prognosis yang buruk terhadap derajat keparahan penyakit dan mortalitas COVID-19. Pemantauan kadar gula darah wajib dilakukan pada pasien dengan DM atau pada kondisi hiperglikemia walau tanpa riwayat DM sebelumnya. Kadar gula darah harus diperiksa pada semua pasien dengan COVID-19 bukan hanya pada pasien DM, mengingat kadar gula darah bisa meningkat pada kondisi tanpa riwayat DM sebelumnya. Perlunya regulasi kadar gula darah untuk memperbaiki inflamasi dan gejala COVID-19 serta mencegah komplikasi yang lebih berat.^{18,19,29,30}

Daftar Pustaka

1. Informasi Terbaru Seputar Penanganan Covid-19 di Indonesia oleh pemerintah. Diunduh dari <https://covid19.go.id>, pada tanggal 7 Agustus 2022
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi terkini perkembangan COVID-19. Available at: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id> (Accessed: 7 Agustus, 2022).
3. Shenoy S. SARS-CoV-2 (COVID-19), viral load and clinical outcomes; lessons learned one year into the pandemic: A systematic review. *World J Crit Care Med.*2021;10(4): 132-50.
4. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 20, 363–74 (2020).
5. Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlaisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108347.
6. Saha S, Al-Rifai RH, Saha S. Diabetes prevalence and mortality in COVID-19 patients: a systemic review, meta-analysis, and meta-regression. 2021. *J Diabetes Metab Discord:* 20: 939-50.
7. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 162:108142.
8. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(3):211-212. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002

9. Wang W, Lu J, Gu W, Zhang Y, Liu J, Ning G. Care for diabetes with COVID-19: Advice from China. *J Diabetes*. 2020;12(5):417-9.
10. Fang L; Karakiulakis G; Roth M. Are Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus at Increased Risk for COVID-19 Infection? *Lancet Respir Med*. 2020; 9: e21
11. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303-10
12. Zhou T, Hu Z, Yang S, Sun L, Yu Z, Wang G. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2018;8
13. Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, Lal G, Nguyen T, To K, Venketaraman V. Type 2 Diabetes Mellitus and Altered Immune System Leading to Susceptibility to Pathogens, Especially Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Med*. 2019 Dec 16;8(12):2219
14. Alves C, Casqueiro J, Casqueiro J. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocr Metab*. 2012;16(7):27.
15. Shilling AM, Raphael J. Diabetes, Hyperglycemia, and Infections. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 22(3):519-35.
16. Geerlings SE, Hoepelman AIM. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3-4):259-65.
17. McInerney MF, Alexander LA, Morran MP, Pietropaolo M. Innate Immunity, Toll-Like Receptors, and Diabetes. *Current Immunology Reviews*. 2009;5,111-121.
18. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):103-116.
19. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2020;92(7):770-75
20. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020; 107:154217
21. Clain J, Ramar K, Surani SR. Glucose control in critical care. *World J Diabetes*. 2015;6(9):1082-91.
22. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 167:108382.
23. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *The Lancet*. 2009;373(9677):1798-807.
24. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes Is a Risk Factor for the Progression and Prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020(e3319).
25. Metwally AA, Mehta P, Johnson BS, Nagarjuna A, Snyder MP. COVID-19 Induced New-Onset Diabetes: Trends and Technologies. *Diabetes*. 2021;70(12):2733-44.
26. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20):30208-5.
27. Zhou K, Al-Jaghbeer MJ, Lansang MC. Hyperglycemia management in hospitalized patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020 Jul 17. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc012
28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069
29. Aljehani FA, Funke K, Hermayer KL. Inpatient Diabetes and Hyperglycemia Management Protocol in the COVID-19 Era. *Am J Med Sci*. 2020 Oct;360(4):423-426.
30. Mendes, TB, Câmara-de-Souza, AB, Halpern, B. Hospital management of hyperglycemia in the context of COVID-19: evidence-based clinical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;14:37.
31. Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto KW, Kusnandi Y, et al. Petunjuk Praktis Terapi Insulin pada Pasien Diabetes Melitus. Indonesia; PB PERKENI, 2021, hal 15 -16. 