

Kejadian Hiperglikemia Baru Akibat Infeksi Covid-19

Lukman Hakim Mutaqien*, Yani Triyani, Wida Purbaningsih

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*lukmaan141@gmail.com, ytriyani87@gmail.com, wida7089@gmail.com

Abstract. Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus. The SARS-CoV-2 virus has a spike-like protein (S) structure, which will bind to the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor. The number of tissues that express ACE2 receptors causes varied symptoms, ranging from mild symptoms such as coughing, to severe symptoms such as digestive disorders, heart failure, hypertension, and other systemic disorders such as hyperglycemia. So that there are many cases of increased blood sugar levels in COVID-19 patients which cause hyperglycemia. This study aims to determine the relationship between the incidence of new hyperglycemia and COVID-19. This study was conducted by taking medical record data at Al-Islam Hospital in the January-September 2021 period to obtain data on COVID-19 hospitalized patients and data on current blood sugar. This study used an analytical observational method with a case control design and the sampling technique was carried out using the total sampling method and analysis using the chi-square test. The medical record samples studied were 171 medical records at Al-Islam Bandung Hospital. The results showed that most of the subjects experienced hyperglycemia as many as 44 people (51.8%), and there was a significant relationship between COVID-19 infection and the incidence of hyperglycemia ($P=0.038$). COVID-19 infection is one of the causes of hyperglycemia.

Keywords: COVID -19, Hyperglycemia, Infection, SARS-CoV-2.

Abstrak. Penyakit Coronavirus (COVID-19) adalah penyakit infeksius yang disebabkan oleh virus *severe acute respiratory syndrome* coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Virus SARS-CoV-2 memiliki struktur protein seperti *spike* protein (S), yang akan berikatan dengan reseptor angiotensin *converting enzyme* 2 (ACE2). Banyaknya jaringan yang mengekspresikan reseptor ACE2 menimbulkan gejala yang bervariasi, berawal dari gejala ringan seperti batuk, hingga gejala berat seperti gangguan pencernaan, gagal jantung, hipertensi, dan gangguan sistemik lain seperti hiperglikemia. Sehingga banyak kasus kenaikan kadar gula darah pada pasien COVID-19 yang menyebabkan hiperglikemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kejadian hiperglikemia baru dengan COVID-19. Penelitian ini dilakukan dengan mengambil data rekam medis di RS Al-Islam pada periode Januari–September 2021 untuk mendapatkan data pasien rawat inap COVID-19 dan data gula darah sewaktu. Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan rancangan kasus control dan Teknik pengambilan *sample* dilakukan dengan metode total *sampling* serta analisis menggunakan uji *chi-square*. Sampel rekam medis yang diteliti sebanyak 171 rekam medis di RS Al-Islam Bandung. Hasil penelitian didapatkan sebagian besar subjek mengalami hiperglikemia sebanyak 44 orang (51,8%), dan terdapat hubungan yang signifikan antara infeksi COVID-19 dengan kejadian hiperglikemia ($P=0,038$). Infeksi COVID-19 menjadi salah satu penyebab hiperglikemia.

Kata Kunci: COVID-19, Hiperglikemia, Infeksi, SARS-CoV-2.

A. Pendahuluan

Penyakit Coronavirus (COVID-19) adalah penyakit infeksius yang disebabkan oleh virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), virus asam ribonukleat (RNA) berantai tunggal dengan ukuran partikel 120 nm. Virus SARS-CoV-2 memiliki struktur protein seperti *spike* protein (S),¹ yang akan berikatan dengan reseptor angiotensin *converting enzyme 2* (ACE2). Banyaknya jaringan yang mengekspresikan reseptor ACE2 dapat menyebabkan infeksi virus di berbagai jaringan dan menimbulkan gejala yang bervariasi, berawal dari gejala ringan seperti batuk, hingga gejala berat seperti gangguan pencernaan, gagal jantung, hipertensi, dan gangguan sistemik lain seperti hiperglikemia.²

Penyakit COVID-19 dapat menyebabkan inflamasi sistemik yang dikenal dengan sebutan badai sitokin atau *cytokine storm*. Inflamasi sistemik tersebut ditandai dengan kenaikan kadar IL-6 dan lactate dehydrogenase serta peningkatan *oxidative stress* yang dapat meningkatkan resistensi insulin.² Selain IL-6 dan lactate dehydrogenase, penelitian yang dilakukan pada 50 pasien COVID-19 menemukan bukti bahwa infeksi COVID-19 dapat mengganggu respons Interferon tipe 1 (IFN) sehingga dapat menyebabkan virus yang persisten dalam darah dan eksaserbasi respons inflamasi.³ Pada penelitian yang dilakukan secara *in vivo* pada tikus, infeksi virus dapat menginduksi peningkatan produksi IFN-gamma. Interferon-gamma (IFN-gamma) dapat menurunkan regulasi reseptor insulin yang akan berujung pada resistensi insulin.⁴ Selain itu juga ekspresi reseptor ACE2 di islet pankreas dapat menyebabkan uptake virus SARS CoV-2 dan berujung pada kerusakan pada sel-beta pankreas, sehingga menyebabkan penurunan produksi insulin yang dapat menyebabkan disregulasi glukosa darah dan menyebabkan hiperglikemia.^{5,6}

Penelitian di China yang dilakukan dengan mengambil sampel 453 pasien terkonfirmasi SARS-CoV-2, didapatkan 94 pasien (21%) mengalami hiperglikemia dan di diagnosis diabetes mellitus.⁷ Penelitian lainnya yang dilakukan di China, Italia dan Amerika Serikat dengan metode *systematic review* dan *meta-analysis*, melaporkan dari 8 penelitian yang mencakup 3,711 pasien COVID-19 pada rentang usia 47–65 tahun, 492 pasien di dapatkan memiliki kadar gula darah tinggi setelah terdeteksi positif COVID-19.⁸ Di Italia pada tahun 2020, dilakukan penelitian pada 413 pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 dan didapatkan 21 pasien (5%) mengalami hiperglikemia.⁹ Lalu di India penelitian 273 pasien yang didiagnosis diabetes mellitus dalam masa pandemi ditemukan memiliki gula darah puasa serta gula darah 2 jam sehabis makan yang lebih tinggi dari pada pasien yang didiagnosis diabetes mellitus saat sebelum masa pandemi COVID-19.¹⁰ Pada penelitian yang dilakukan secara *in vivo* pada *stem cell pancreatic islet*, ditemukan bahwa SARS-CoV-2 yang menginfeksi sel Alpha dan Beta pankreas dapat menginduksi apoptosis pada sel tersebut dan menyebabkan penurunan produksi insulin.

Berdasarkan uraian di atas, maka pertanyaan penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana gambaran profil gula darah pasien COVID-19 saat masuk dan saat pulang dari rawat inap di RS Al-Islam?.
2. Apakah terdapat hubungan antara kejadian COVID-19 dengan hiperglikemia pada pasien COVID-19 di RS Al-Islam?

B. Metodologi Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini ialah rancangan studi analitik dengan desain kasus-kontrol, yang memiliki tujuan untuk menganalisis hubungan antara kejadian hiperglikemia baru dengan infeksi COVID-19 di RS Al-Islam Bandung pada periode 2020–2021.

Sampel penelitian ini berupa data rekam medis pasien COVID-19 di RS Al-Islam Bandung pada periode 2020–2021 sebanyak 171 data rekam medis berupa data pemeriksaan kadar gula darah saat masuk dan keluar serta hasil pemeriksaan PCR. Dengan kriteria inklusi kasus rekam medis pasien COVID-19 yang memiliki hasil tes swab PCR COVID-19 dan dinyatakan positif serta pemeriksaan glukosa darah sewaktu saat masuk dan saat pulang rawat inap, pasien usia remaja–dewasa (10–59 tahun). Kriteria eksklusi pasien yang memiliki

penyakit ginjal, stroke, diabetes mellitus pasien dalam keadaan hamil. pasien trauma (luka bakar, kecelakaan dst) yang dapat meningkatkan kadar gula darah. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari RSAI dengan surat No.014/KEPPIN-RSAI/08/2022 dan layak etik UNISBA dengan surat No.154/KEPK-Unisba/IV/2022.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penelitian ini menggunakan data sebanyak 171 rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi, 85 di antaranya adalah kelompok kasus dan 86 lainnya merupakan kelompok kontrol yang telah ditetapkan oleh peneliti.

Berikut merupakan gambaran umum karakteristik sampel penelitian berdasarkan usia dan jenis kelamin.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien COVID-19

Karakteristik	Jumlah (N=85)	Persentase (%)
Usia		
12–16 Tahun	0	0
17–25 Tahun	6	7,1
26–35 Tahun	14	16,5
36–45 Tahun	17	20,0
46-55 Tahun	48	56,5
Jenis Kelamin		
Laki-laki	45	52,9
Perempuan	40	47,1

Hasil analisis pada tabel 1 menunjukan dari 171 rekam medis di Rumah Sakit Al Islam Bandung pada periode 2020–2021 menunjukkan bahwa mayoritas berusia 46-55 tahun sebanyak 48 orang (56,5%) dan berjenis kelamin laki-laki sebanyak 45 orang (52,9%).

kejadian hiperglikemia pada Pasien di Rumah Sakit Al-Islam Periode 2020–2021 dapat dilihat pada tabel 2

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Kejadian Hiperglikemia pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Al-Islam Periode 2020–2021

Hiperglikemia	Frekuensi (N)	Persentase (%)
	N	%
Hiperglikemi (>180g/dL)	44	51,8
Tidak Hiperglikemi (<180g/dL)	41	48,2

Hasil analisis yang disajikan pada Tabel 2 menunjukan berdasarkan kadar gula pasien di Rumah Sakit Al-Islam periode 2020–2021 bahwa subjek penelitian memiliki kadar gula darah ≥ 180 mg/dL atau hiperglikemi yaitu sebanyak 44 orang (51,8%), lebih banyak dari subjek yang tidak hiperglikemi yaitu 41 orang (48,2%).

Hasil analisis secara bivariat bagaimana hubungan infeksi COVID-19 dengan kejadian hiperglikemia pasien di Rumah Sakit Al-Islam Periode 2020–2021 akan menggunakan uji *chi-square* dengan hasil dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hubungan Antara Infeksi Covid-19 dengan Kejadian Hiperglikemia Pasien di Rumah Sakit Al-Islam Periode 2020–2021

No	Covid-19	Hiperglikemia				Total	*P-value
		Ya		Tidak			
		N	%	N	%		
1	Positif	44	58,7	41	42,7	85	0.038
2	Negatif	31	41,3	55	57,3	86	
Total		75	100%	96	100%	171	

Hasil penelitian bivariat hubungan antara infeksi covid-19 dengan kejadian hiperglikemia pasien di Rumah Sakit Al-Islam periode 2020- dengan menggunakan uji *chi-square* didapatkan nilai $p = 0.038$ ($p < 0,05$) yang berarti terdapat hubungan antara infeksi covid-19 dengan kejadian hiperglikemia pasien di Rumah Sakit Al-Islam Periode 2020-2021.

Karakteristik pasien COVID-19 di Rumah Sakit Al Islam Bandung pada periode 2020–2021 berdasarkan jenis kelamin adalah mayoritas berjenis kelamin laki-laki (52,9%). Tingginya angka kejadian COVID-19 pada laki-laki dikaitkan dengan adanya ekspresi ACE2 yang lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan, serta efek hormonal diantaranya estrogen pada perempuan yang memiliki efek inhibisi terhadap ACE2.¹¹ Hasil ini diperkuat dengan penelitian oleh Bertrand Cario di Prancis pada tahun 2021 yang menyatakan bahwa karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin paling banyak berjenis kelamin laki-laki sebanyak 855 pasien dari 1317 pasien yang diteliti (64%).¹² Diperkuat juga penelitian dari Jacqueline pada tahun 2020 di Amerika Serikat diketahui frekuensi tertinggi adalah laki-laki sebanyak 110 pasien dari 178 pasien yang diteliti (61,7%).¹³

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dengan mengambil 171 data rekam medis di RS Al-Islam Bandung yang memenuhi kriteria, didapatkan hasil yaitu pasien dengan hasil PCR positif sebanyak 85 orang dengan hasil pemeriksaan gula darah sewaktu didapatkan 44 (58,7%) pasien COVID-19 mengalami hiperglikemi dan 41 (48,2%) pasien COVID-19 tidak mengalami hiperglikemia. Kejadian hiperglikemia pada pasien COVID-19 pada penelitian ini hampir sama dengan kejadian tidak hiperglikemia, kemungkinan hal ini dikarenakan adanya faktor usia, pemakaian obat-obatan anti-inflamasi steroid dan derajat keparahan. Pada penelitian ini menunjukan usia pasien COVID-19 yang mayoritas berusia >45 tahun, dikarenakan seiring dengan bertambahnya usia maka kemampuan metabolisme glukosa akan menurun, hal ini dapat disebabkan karena adanya penuaan organ dan penurunan sensitivitas insulin.¹⁴ Derajat keparahan pasien COVID-19 juga dapat meningkatkan risiko seseorang mengalami hiperglikemia atau tidak, semakin parah derajat keparahan pasien COVID-19 maka akan semakin tinggi kemungkinan pasien tersebut mengalami hiperglikemia, hal ini dikarenakan adanya respon inflamasi sistemik yang dapat mengakibatkan badai sitokin dan menyebabkan resistensi insulin.^{2,15} Penggunaan kortikosteroid pada pasien COVID-19 tanpa pengawasan juga dapat mengakibatkan kejadian hiperglikemia pada pasien COVID-19, diakibatkan obat kortikosteroid dapat meningkatkan aktivitas glukoneogenesis di hepar dan mengganggu *uptake* glukosa kedalam jaringan.¹⁶ setelah dianalisis dengan metode *chi-square* diketahui bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kejadian COVID-19 dengan hiperglikemi pasien di Rumah Sakit Al-Islam Periode 2020–2021 dengan nilai $p = 0,038$.

Penelitian ini diperkuat oleh penelitian yang dilakukan Wu et al pada tahun 2020 yang meneliti 697 pasien COVID-19 di rumah sakit Wuhan, China, menunjukkan bahwa 334 (66%) diantaranya mengalami peningkatan kadar gula darah.¹⁷ Menurut Wu hiperglikemia merupakan faktor risiko tersendiri terhadap perkembangan kasus dengan derajat keparahan severe dan kritis.¹⁷

Penelitian lainnya oleh Mamtani pada tahun 2020 ketika meneliti 403 pasien di rumah sakit John H Stroger Jr., Chicago 228 (56,6%) pasien mengalami hiperglikemia.¹⁸ pada penelitian ini dikaitkan dengan kadar sitokin inflamasi yang meningkat dan mengakibatkan terjadinya *cytokine storm* dan adanya kerusakan pada sel *beta pancreas* pada pasien COVID-19.^{17,18}

Hasil penelitian ini diperkuat pada penelitian yang dilakukan oleh Coppelli et al pada tahun 2020 yang meneliti 271 pasien COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Pisa, Italia.¹⁹ Coppelli meneliti pasien dengan mengambil data kadar gula darah ketika masuk rumah sakit dan membaginya kedalam tiga kelompok, yaitu kelompok satu yang merupakan pasien dengan kadar gula darah $<7,78$ mmol/L (tidak hiperglikemia), kelompok dua yaitu responden yang memiliki diabetes mellitus dan kelompok tiga yaitu pasien tanpa diabetes mellitus dengan kadar gula darah $>7,78$ mmol/L (hiperglikemia).¹⁹ Hasil penelitian Coppelli et al menunjukkan bahwa kelompok dengan keadaan hiperglikemi tanpa riwayat diabetes memiliki mortalitas tertinggi yaitu 39,8%. Hal ini kemungkinan disebabkan karena profil inflamasi yang buruk dan kadar D-dimer yang meningkat.¹⁹

Diperkuat oleh penelitian Anna Andriana pada tahun 2022 memperlihatkan bahwa COVID-19 dengan hiperglikemia mempunyai hubungan bermakna dengan derajat penyakit dan peningkatan prevalensi angka kematian pada pasien COVID-19 pada pasien dengan riwayat diabetes mellitus ataupun pada pasien yang tidak memiliki riwayat diabetes mellitus sebelumnya.²⁰ penelitian ini menekankan bahwa SARS-CoV-2 dapat mengakibatkan peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, TNF dan IL-6 serta kerusakan pada sel-beta pancreas akibat pemicu autoimunitas.²⁰

D. Kesimpulan

Hasil dari penelitian ini menunjukkan kadar gula darah pasien di Rumah Sakit Al-Islam periode 2020–2021 sebagian besar adalah hiperglikemi (>180 mg/dL) dengan persentase 51,8% dan terdapat hubungan yang bermakna antara infeksi COVID-19 dengan kejadian hiperglikemia di Rumah Sakit Al-Islam Periode 2020–2021.

Acknowledge

Terima kasih kepada Yani Triyani, selaku pembimbing I dan, Wida Purbaningsih selaku pembimbing II dan RS Al-Islam sebagai tempat penelitian.

Daftar Pustaka

- [1] Fitriyani VA, Djuarsa D, Respati T. Scoping Review: Transmisi Vertikal SARS-CoV-2 pada Wanita Hamil Terkonfirmasi COVID-19 di Asia. *J Integr Kesehat Sains*. 2022;4(1):56–61.
- [2] Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. Vol. 17, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Research; 2021. hal. 11–30.
- [3] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. Agustus 2020;369(6504):718–24.
- [4] Šestan M, Marinović S, Kavazović I, Cekinović Đ, Wueest S, Turk Wensveen T, et al. Virus-Induced Interferon- γ Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity*. 2018;49(1):164-177.e6.
- [5] Mahardhika GS. Hyperglycemia Induced by COVID-19 with and without Present Diabetes: A Systematic Review. *KELUWIH J Kesehat dan Kedokt*. 2021;2(2):64–74.
- [6] Heaney AI, Griffin GD, Simon EL. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *Am J Emerg Med*. 2020;38(11):2491.e3-2491.e4.
- [7] Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. Oktober 2020;22(10):1897–906.
- [8] Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 23, *Diabetes, obesity & metabolism*. 2021. hal. 870–4.
- [9] Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by

- aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Oktober 2020;168:108374. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374>
- [10] Ghosh A, Anjana RM, Shanthi Rani CS, Jeba Rani S, Gupta R, Jha A, et al. Glycemic parameters in patients with new-onset diabetes during COVID-19 pandemic are more severe than in patients with new-onset diabetes before the pandemic: NOD COVID India Study. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(1):215–20.
 - [11] Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? 2021;38–47.
 - [12] Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. Agustus 2020;63(8):1500–15.
 - [13] Fabião J, Sassi B, Pedrollo EF, Gerchman F, Kramer CK, Leitão CB, et al. Why do men have worse COVID-19-related outcomes? A systematic review and meta-analysis with sex adjusted for age. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol*. 2022;55:e11711.
 - [14] Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-related changes in glucose metabolism, hyperglycemia, and cardiovascular risk. *Circ Res*. 2018;123(7):886–904.
 - [15] Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, Gupta V, Wang P, Duan X, et al. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids. *Cell Stem Cell*. 2020;27(1):125-136.e7.
 - [16] Sosale A, Sosale B, Kesavadev J, Chawla M, Reddy S, Saboo B, et al. Steroid use during COVID-19 infection and hyperglycemia - What a physician should know. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(4):102167.
 - [17] Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):1–7.
 - [18] Mamtani M, Athavale AM, Abraham M, Vernik J, Amarah AR, Ruiz JP, et al. Association of hyperglycaemia with hospital mortality in nondiabetic COVID-19 patients: A cohort study. *Diabetes Metab*. Mei 2021;47(3):101254.
 - [19] Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care*. Oktober 2020;43(10):2345–8.
 - [20] Andriana A, Pandelaki K, Rotty LWA. Relationship between Hyperglycemia and Outcome of COVID-19 Patients. *e-CliniC*. 2022;10(2):214.
 - [21] Pandu Alif Athaya Fauzan, E. R. (2022). Gejala Gastrointestinal Memengaruhi Prognosis pada Pasien Covid-19. *Jurnal Riset Kedokteran*, 37-44.