

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. *Coronavirus*

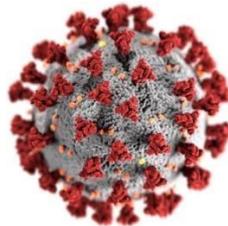
##### 1. Pengertian

Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus utamanya menginfeksi hewan, termasuk kelelawar dan unta. Sebelum wabah COVID-19, ada enam jenis coronavirus dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus 229E*, *alphacoronavirus NL63*, *betacoronavirus OC43*, *betacoronavirus HKU1*, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus (SARS-CoV)*, dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)*.<sup>28</sup>

Virus ini merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul, tidak bersegmen, tergolong ordo *Nidovirales*, famili *Coronaviridae*. *Coronaviridae* dibagi dua subkeluarga yang dibedakan dari serotipe dan karakteristik genom. Terdapat empat genus : *alpha coronavirus*, *betacoronavirus*, *deltacoronavirus* dan *gamma coronavirus*. Selain itu virus ini juga memiliki genom RNA yang sangat panjang, memiliki struktur seperti kubus dengan protein S di permukaan. Protein S atau spike protein merupakan protein antigen utama virus dan struktur utama penulisan gen dan merupakan media utama penempelan dan masuknya virus ke selhost.<sup>29</sup>

Sub-family virus corona dikategorikan ke dalam empat genus;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,

$\gamma$ ,  $\delta$ , dan  $\delta$ . Selain virus baru ini (Covid-19), ada tujuh virus corona yang telah diketahui menginfeksi manusia. Kebanyakan virus corona menyebabkan infeksi saluran pernapasan atas (ISPA), tetapi *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERSr CoV), *severe acute respiratory syndrome associated coronavirus* (SARSr CoV) dan novel coronavirus 2019 (Covid-19) dapat menyebabkan pneumonia ringan dan bahkan berat, serta penularan yang dapat terjadi antar manusia. Virus corona sensitif terhadap sinar ultraviolet dan panas, dan dapat di nonaktifkan (secara efektif dengan hampir semua disinfektan kecuali klorheksidin).<sup>30</sup>. Berikut Bentuk virus corona dalam bentuk<sup>31</sup>:



Gambar 2.1 Bentuk Virus Corona<sup>31</sup>

Ordo : Nidovirales  
 Famili : Coronaviridae  
 Genus : Alpha Coronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus,  
 Gamma Coronavirus  
 Spesies : *Coronavirus sp.*

## 2. Periode Inkubasi Covid-19

Periode inkubasi virus ini dimulai waktu dari terinfeksi sampai dijumpainya onset penyakit. Periode inkubasi terjadi selama empat hari. Penelitian lain dari 181 kasus mengkonfirmasi bahwa virus corona

memiliki masa inkubasi mendekati 5 hari. 97,5% individu yang diduga terinfeksi menunjukkan gejala setelah 12 hari. Menurut data observasional *United States CDC*, gejala Covid-19 diperkirakan akan berkembang 2-14 hari setelah paparan, khususnya jenis SARS-CoV dan MERS-CoV. Oleh karena itu, empat belas hari kemudian ditetapkan secara internasional untuk memantau, membatasi pergerakan pasien yang diduga terinfeksi dengan cara karantina ataupun isolasi mandiri<sup>32</sup>

### **3. Cara Transmisi Covid-19**

Pasien Covid-19 awal teridentifikasi memiliki riwayat kontak langsung dengan makanan laut lokal dan pasar binatang liar di China. Temuan ini kemudian memperkecil kemungkinan pengurutan genome virus SARS-CoV-2 dan virus corona kelelawar (*bat CoV*) sebagai leluhur virus yang sama. Kasus selanjutnya melaporkan pekerja kesehatan dan lainnya tanpa riwayat paparan dari binatang liar atau mengunjungi Wuhan, menandakan transmisi manusia ke manusia. Saat ini, dipertimbangkan virus dapat ditransmisi melalui droplet, kontak langsung dan aerosol. Transmisi droplet mungkin terjadi saat droplet pernapasan, diproduksi orang yang terinfeksi batuk atau bersin, tertelan atau terhirup individu di sekitar penderita. Seseorang dapat terinfeksi menyentuh permukaan, benda terkontaminasi virus dan menyentuh area mulut, hidung serta mata.<sup>33</sup>

### **4. Periode Infektif Covid-19**

Periode infektif Covid-19 dapat dilihat dari jumlah virus terdeteksi setelah onset gejala, menunjukkan transmisi yang memiliki kemungkinan

terjadinya infeksi tahap awal. Namun hal ini belum bisa dijadikan patokan utama tingkat keparahan setelah ditemukan sekitar 90% pasien dengan gejala ringan justru memiliki tes virus RNA negatif pada *nasopharyngeal swab* hari ke- 10 setelah onset. Metode ini hanya mendeteksi hasil positif pada kasus berat yang sudah terinfeksi virus dalam waktu lebih dari 10 hari. Selain itu ada juga kasus yang dilaporkan memiliki hasil test positif pada pasien tanpa gejala sama sekali.<sup>33</sup>

## 5. Demografi dan Manifestasi Klinis Covid-19

*Coronavirus* 19 menginfeksi semua kelompok umur, median umur terinfeksi sekitar 47-59 tahun, biasanya lebih tinggi diantara kasus parah dan tidak selamat. Berdasarkan faktor jenis kelaminnya, laki-laki lebih rentan terserang virus ini dibandingkan dengan perempuan selain itu, anak-anak dan balita cenderung memiliki resistensi lebih baik terhadap jenis virus ini. Menurut laporan Tiongkok, dari sekitar 72.314 pasien, hanya 2% saja kasus terinfeksi virus Covid-19 di bawah usia 20 tahun. Meski demikian, kebanyakan remaja dan anak-anak yang memiliki gejala flu ringan dapat juga dengan cepat mengalami komplikasi menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), gagal nafas, aritmia, *acute cardiac injury*, shock, gagal organ dan kematian.<sup>34</sup>

Adapun gejala yang sering dilaporkan antara lain demam, batuk, lelah, produksi sputum, dan sesak nafas. Sakit kepala, gejala saluran nafas atas (seperti nyeri tenggorokan dan rhinorrhea) dan gejala gastrointestinal (seperti mual dan diare) jarang terjadi. Penelitian awal di China,

disorientasi rasa dan aroma (dysgeusia dan anosmia) juga ditemukan pada pasien Covid-19 di Italia.<sup>34</sup>

## 6. Diagnosis Covid-19

Pemeriksaan *immunoassays* (pada pemeriksaan tes cepat) dapat membantu diagnosa infeksi coronavirus. Tesnya meliputi test mendeteksi penanda awal, penanda tahap lanjut, antibody IgM/IgG dengan sampel darah, serum dan plasma. Diagnosa standard Covid-19 *real-time fluorescence* (RT-PCR), dengan mendeteksi asam nukleat positif SARS-CoV-2 pada sputum, swab tenggorokan, dan sekresi sampel saluran pernafasan bagian bawah.<sup>35</sup>

Beberapa test di atas memiliki kelemahan tersendiri sehingga diperlukan instrument test untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat. Test RT merupakan test yang penting setelah diketahui PCR memiliki periode membaca hasil positif yang sangat singkat pada pasien dengan infeksi akut. Tes serologi tidak se-efektif pemeriksaan PCR pada infeksi akut. Tes cepat antibody menjadi salah satu saja positif IgG, IgM, atau keduanya dianggap positif atau reaktif.<sup>36</sup>

Kelemahan tes cepat antibody dapat bereaksi silang dengan patogen-patogen lain, seperti coronavirus manusia atau kondisi lain yang sudah ada (seperti kehamilan dan penyakit autoimun), sehingga memberikan hasil positif palsu. Pemeriksaan terbaru yaitu tes diagnostic cepat berdasarkan deteksi antigen. Tes ini mendeteksi protein virus SARS-CoV-2 (antigen) pada spesimen saluran pernapasan.<sup>36</sup>

## B. Derajat Keparahan Covid-19

Menurut Kepmenkes RI Nomor HK.01.07/MENKES/5671/2021 Tentang Manajemen Klinis Tata Laksana *Corona Virus Disease* 2019 (Covid-19) Di Fasilitas Pelayanan Kesehatan derajat gejala Covid-19 dapat diklasifikasikan ke dalam tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, dan kritis. Dalam menetapkan klasifikasi harus dilakukan oleh tenaga kesehatan di fasilitas pelayanan kesehatan berdasarkan manifestasi klinis dan/atau pemeriksaan pendukung. Berikut derajat gejala Covid-19<sup>37</sup> :

Tabel 2.1 Derajat Gejala Covid-19

Derajat Gejala	Gejala
Tanpa Gejala (asimptomatik)	Tidak ada keluhan dan gejala klinis
Gejala Ringan	Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, hilang penciuman (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan Anamnesis dan pemeriksaan fisik. Status oksigenasi : SpO <sub>2</sub> > 95% dengan udara ruangan.
Gejala Sedang	Pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tanpa tanda pneumonia berat Status oksigenasi : spo <sub>2</sub> 93 - 95 % dengan udara ruangan.
Gejala Berat	Pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distres pernapasan berat. Status oksigenasi : spo <sub>2</sub> < 93% pada udara ruangan.
Kritis	Pasien dengan <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS), sepsis dan syok sepsis.

## C. Hipertensi

### 1. Pengertian Hipertensi

Menurut Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia Diagnosis hipertensi ditegakkan bila TDS  $\geq 140$  mmHg dan/atau TDD  $\geq 90$  mmHg pada pengukuran di klinik atau fasilitas layanan kesehatan. Hipertensi merupakan faktor risiko terhadap kerusakan organ penting seperti otak, jantung, ginjal, retina, pembuluh darah besar (aorta) dan pembuluh darah perifer.<sup>38</sup>

### 2. Klasifikasi Hipertensi

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dapat dibagi menjadi 2 kelompok<sup>39</sup>, yaitu:

#### 1) Hipertensi Primer (Esensial)

Hipertensi yang paling banyak ditemui (90%) dari semua kasus adalah hipertensi primer (hipertensi esensial) yang tidak diketahui penyebabnya. Beberapa penyebab hipertensi diketahui (misalnya, kelainan ginjal atau hormonal), tetapi hipertensi ini hanya mencapai 5-10% dari semua kasus. Terlepas dari komponen genetik, lebih banyak wanita daripada pria dan lebih banyak orang perkotaan daripada penduduk desa yang mengalami hipertensi primer. Selain itu, stres psikologis kronis, baik itu terkait pekerjaan atau terkait kepribadian (misalnya, frustrasi atau stres), dapat menginduksi hipertensi.<sup>39</sup>

#### 2) Hipertensi Sekunder

Berbagai bentuk hipertensi sekunder hanya mencakup 5–10%

dari semua kasus hipertensi, dan penyebabnya biasanya dapat diobati. Pengobatan hipertensi sekunder harus dimulai sedini mungkin.

- 1) Hipertensi renal merupakan bentuk paling umum dari hipertensi sekunder.

Hipertensi renal dapat disebabkan oleh iskemia ginjal yang menyebabkan pelepasan renin di ginjal. Pelepasan renin menyebabkan perubahan dari angiotensinogen menjadi angiotensin I. Angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh *Angiotensin Converting Enzym* (ACE). Angiotensin II menyebabkan vasokonstriksi (peningkatan TPR) dan pelepasan aldosteron. Aldosteron menyebabkan retensi natrium dan peningkatan curah jantung.<sup>39</sup>

- 2) Hipertensi Hormonal

Hipertensi hormonal dapat terdiri dari beberapa penyebab yaitu *sindrom adrenogenital*, *primary hyperaldosteronism* *Cushing's syndrome*<sup>39</sup>:

- (a) Pada sindrom adrenogenital pembentukan kortisol di korteks adrenal dihambat, sehingga pelepasan *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH) tidak dihambat. Hal ini menyebabkan aldosteron meningkat, sehingga terjadi retensi natrium yang akan meningkatkan volume cairan ekstra sel dan meningkatkan curah jantung.<sup>39</sup>
- (b) *Primary hyperaldosteronism (sindrom Conn)* disebabkan oleh

tumor korteks adrenal yang melepaskan aldosteron dalam jumlah besar tanpa pengaturan.<sup>39</sup>

- (c) Pada kasus *Cushing's syndrome*, pelepasan ACTH yang tidak cukup (karena neurogenik atau tumor hipofisa) atau tumor di korteks adrenal otonom menyebabkan peningkatan glukokortikoid di darah. Keduanya akan menyebabkan peningkatan efek katekolamin (peningkatan curah jantung) dan peningkatan kerja mineralokortikoid akibat peningkatan kortisol (retensi natrium) sehingga terjadi peningkatan tekanan darah.<sup>39</sup>
- (d) *Pheochromocytoma* adalah tumor medula adrenal yang menghasilkan katekolamin (epinefrin, norepinefrin) sehingga meningkatkan curah jantung dan tahanan perifer total.<sup>39</sup>
- (e) Kontrasepsi oral menyebabkan retensi natrium sehingga curah jantung meningkat.<sup>39</sup>
- (f) Hipertensi Neurogenik Hipertensi neurogenic disebabkan oleh ensefalitis, edema serebral, perdarahan serebral dan tumor otak akan merangsang pusat system saraf simpatik di otak, sehingga tekanan darah meningkat. Sindroma jantung hiperkinetik juga dapat menyebabkan hipertensi. Abnormalitas stimulasi pusat kerja jantung yang merupakan bagian dari sindroma jantung hiperkinetik juga dapat menyebabkan hipertensi.<sup>39</sup>

### 3. Klasifikasi hipertensi berdasarkan derajat hipertensi

Pembagian derajat keparahan hipertensi pada seseorang merupakan salah satu dasar penentuan tata laksana hipertensi. Berikut merupakan tabel klasifikasi hipertensi<sup>39</sup> :

Tabel 2.2 Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Optimal	< 120	dan	< 80
Normal	120-129	dan / atau	80-84
Normal tinggi	130-139	dan / atau	84-89
Hipertensi derajat 1	140-159	dan / atau	90-99
Hipertensi derajat 2	160-179	dan / atau	100-109
Hipertensi derajat 3	≥ 180	dan / atau	≥ 110
Hipertensi sistolik terisolasi	≥ 140	dan	< 90

### 4. Penatalaksanaan Hipertensi

#### a. Non Farmakologi

Pada pasien yang menderita hipertensi derajat 1, tanpa faktor risiko kardiovaskuler lain, maka strategi pola hidup merupakan tata laksana awal yang harus dijalani setidaknya selama 4-6 bulan. Bila setelah jangka waktu tersebut tidak didapatkan penurunan tekanan darah yang diharapkan atau didapatkan faktor risiko kardiovaskuler yang lain, maka sangat dianjurkan untuk memulai terapi farmakologi.<sup>39</sup>

Beberapa pola hidup sehat yang dianjurkan untuk mengontrol tekanan darah, yaitu<sup>39</sup>:

#### 1) Penurunan berat badan

Pasien dianjurkan mengganti makanan yang tidak sehat dengan

memperbanyak asupan sayuran dan buah-buahan dengan rekomendasi 5 porsi buah dan sayur per hari

2) Mengurangi asupan garam

Pasien dianjurkan untuk mengurangi asupan garam, karena diet rendah garam ini juga bermanfaat untuk mengurangi dosis obat antihipertensi pada pasien hipertensi derajat  $\geq 2$ . Dianjurkan untuk asupan garam tidak melebihi 2 g/hari.

3) Olah raga

Olah raga jalan kaki 2-3 km yang dilakukan secara teratur sebanyak 30-60 menit minimal 3 kali / minggu, dapat menolong penurunan tekanan darah. Terhadap pasien yang tidak memiliki waktu untuk berolahraga secara khusus, sebaiknya harus tetap dianjurkan untuk berjalan kaki, mengendari sepeda atau menaiki tangga dalam aktifitas rutin mereka di tempat kerjanya.

4) Mengurangi konsumsi alkohol

Dianjurkan untuk mengurangi konsumsi alkohol, dikarenakan konsumsi alkohol lebih dari 2 gelas per hari pada pria atau 1 gelas per hari pada wanita, dapat meningkatkan tekanan darah. Dengan demikian membatasi atau menghentikan konsumsi alkohol sangat membantu dalam penurunan tekanan darah.

5) Berhenti merokok

Walaupun sampai saat ini belum terbukti berefek langsung dapat menurunkan tekanan darah, tetapi merokok merupakan salah satu

faktor risiko utama penyakit kardiovaskuler dan pasien sebaiknya dianjurkan untuk berhenti merokok.

Menurut JNC 8 target tekanan darah berdasarkan usia dan penyakit penyerta, yaitu sebagai berikut<sup>39</sup>:

Tabel 2.3 Target Tekanan Darah

Umur	Goal Bp
< 60	< 140/90
60-79	< 150/90
80+	< 150/90
Co-Morbidities	
Diabetes	< 140/90
CKD	< 140/90

Monitoring pasien hipertensi setiap 3-6 bulan diperlukan untuk memperhatikan fungsi ginjal dan hati.<sup>39</sup>

## 5. Hipertensi dan Covid-19

Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) inhibitor dengan angiotensin *receptor blocker* (ARBs) di gunakan untuk tujuan pengobatan pada pasien yang menderita Hipertensi. Ekspresi sel reseptor yang bertambah tinggi di paru-paru menyebabkan infeksi bertambah rentan dan meningkatkan peluang kerusakan paru-paru yang berat dan mengakibatkan gagal pernafasan yang lebih tinggi pada inhibitor ini bila digunakan dengan jumlah yang tinggi. Pada penyakit kardiovaskular *Infeksi Severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV-2) bertemu kala protein lonjakan permukaan virus berikatan dengan reseptor ACE-2 selepas aktivasi oleh transmembran protease serine 2 (TMPRSS2).

Pembentukan protein lonjakan virus ke reseptor ACE-2 menyebabkan downregulation aktivitas ACE-2, yang pada gilirannya memicu cedera pada miokardium.<sup>40</sup>

## **D. Diabetes Mellitus**

### **1. Pengertian**

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit kronis progresif yang ditandai dengan ketidakmampuan tubuh untuk melakukan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, mengarah ke hiperglikemia (kadar glukosa darah tinggi). Diabetes mellitus terkadang dirujuk sebagai “gula tinggi”. Pemikiran dari hubungan gula dengan DM adalah sesuai karena lolosnya sejumlah besar urine yang mengandung gula ciri dari DM yang tidak terkontrol.<sup>41</sup>

### **2. Kategori Diabetes**

Menurut Classification Diabetes, kategori diabetes, adalah<sup>41</sup>:

- a. Diabetes tipe 1 (karena penghancuran sel  $\beta$  autoimun, biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut)
- b. Diabetes tipe 2 (karena hilangnya sekresi insulin sel  $\beta$  yang progresif sering kali dengan latar belakang resistensi insulin)
- c. Gestational diabetes mellitus (GDM) (diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang tidak jelas menunjukkan diabetes sebelum kehamilan)
- d. Jenis diabetes tertentu karena penyebab lain, misalnya sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan diabetes onset

maturitas pada anak muda [MODY]), penyakit pankreas eksokrin (seperti cystic fibrosis dan pankreatitis), dan obat-atau diabetes akibat bahan kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ)<sup>41</sup>

### 3. Patogenesis

Secara garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal (*egregious eleven*), yaitu<sup>41</sup>:

a. Kegagalan sel beta pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, *agonis glucagon-like peptide (GLP-1)* dan penghambat dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).<sup>41</sup>

b. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa pankreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel alfa berfungsi pada sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan produksi glukosa hati (*hepatic glucose production*) dalam keadaan basal meningkat secara bermakna dibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi *GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA)*, penghambat DPP-4 dan amilin.<sup>41</sup>

c. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas (*free fatty acid/FFA*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoksitas. Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidinedion.<sup>41</sup>

d. Otot

Pada pasien DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, yang diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, sehingga terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin dan tiazolidinedion.<sup>41</sup>

e. Hepar

Resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar (hepatic glucose production) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses glukoneogenesis.<sup>41</sup>

f. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obese baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari

resistensi insulin.<sup>41</sup>

g. Kolon/Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan DM tipe 1, DM tipe 2, dan obesitas sehingga menjelaskan bahwa hanya sebagian individu berat badan berlebih akan berkembang menjadi DM.<sup>41</sup>

h. Usus halus

Glukosa yang ditelan memicu respons insulin jauh lebih besar dibanding bila diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek inkretin ini diperankan oleh 2 hormon yaitu glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1) dan glucose-dependent insulinotropic polypeptide atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Pada pasien DM tipe 2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap hormon GIP.<sup>41</sup>

Hormon inkretin juga segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja DPP-4 adalah penghambat DPP-4. Saluran pencernaan mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida, dan kemudian diserap oleh usus sehingga berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan.<sup>41</sup>

i. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran enzim sodium glucose co-transporter -2 (SGLT-2) pada bagian convulated tubulus proksimal, dan 10% sisanya akan diabsorpsi melalui peran sodium glucose co-transporter - 1 (SGLT-1) pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin.<sup>41</sup>

Pada pasien DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat reabsorpsi kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin.<sup>41</sup>

j. Lambung

Penurunan produksi amilin pada diabetes merupakan konsekuensi kerusakan sel beta pankreas. Penurunan kadar amilin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus, yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa postprandial.<sup>41</sup>

k. Sistem Imun

Terdapat bukti bahwa sitokin menginduksi respon fase akut yang

berhubungan erat dengan patogenesis DM tipe 2 dan berkaitan dengan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis. Inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam induksi stres pada endoplasma akibat peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin.<sup>41</sup>

#### **4. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus**

Penatalaksanaan diabetes melitus tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes. Tujuan penatalaksanaan, meliputi<sup>41</sup>:

- a. Tujuan jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut.
- b. Tujuan jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
- c. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM.

#### **5. Diabetes Mellitus dan dan Covid-19**

Diabetes mellitus pada Covid-19 saling berkaitan didasarkan mengikuti mekanisme inflamasi sistemik kronis, meningkatnya aktivitas pembekuan, penurunan respons imun, beserta potensi kerusakan serentak pada pankreas yang disebabkan oleh *Severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV-2). Meningkatnya akibat morbiditas dengan mortalitas yang ditimbulkan akibat perubahan ekspresi reseptor Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), gangguan jumlah beserta aktivitas sel imun, disfungsi alveolar, disfungsi endotel, dan meningkatnya

koagulasi sistemik. Diabetes membuat virus lebih mudah masuk ke sel dan mengganggu respons peradangan yang ditimbulkannya.<sup>14</sup>

## **E. Faktor risiko yang memberatkan gejala Covid-19 pada pasien DM dan Hipertensi**

### **1. Usia**

Salah satu faktor risiko yang paling kuat berhubungan dengan Covid-19 yang parah dan kematian adalah usia lanjut. Pada usia tua juga terjadi gangguan fungsi imunitas bawaan, penurunan produksi sel B dan sel T naif sehingga lebih rentan terhadap infeksi dan meningkatkan derajat keparahan Covid-19. Sebaliknya, usia muda akan memproteksi tubuh dari keparahan infeksi Covid-19. Pertambahan usia berhubungan dengan derajat keparahan Covid-19 dimana pada usia  $\geq 60$  tahun lebih banyak mengalami derajat Covid-19 berat-kritis.<sup>42</sup>

Sebagian besar anak dengan infeksi SARS-CoV-2 mengalami penyakit tanpa gejala atau ringan, tetapi beberapa anak berisiko mengalami penyakit parah, termasuk rawat inap, masuk ke ICU, dan mengalami kematian. Studi telah menemukan bahwa beberapa kondisi medis yang mendasari termasuk obesitas, diabetes; gangguan jantung, paru-paru, dan neurologis dan kompleksitas medis meningkatkan risiko hasil menimbulkan keparahan dari Covid-19 dan memiliki lebih dari satu komorbiditas.<sup>43</sup>

Pada hasil studi menunjukkan mengenai hubungan faktor usia dengan mortalitas yang terbagi kedalam dua kelompok yaitu usia  $<50$

tahun dan usia >50 tahun. Hasil dari penelitian tersebut berupa, kelompok usia >50 tahun yang terinfeksi Covid-19 memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok usia <50 tahun. Terdapat hubungan antara usia dengan tingkat imunitas alami, dimana individu berusia lanjut lebih memiliki kecenderungan untuk terinfeksi seiring dengan menurunnya imunitas alami. Selain itu, individu berusia lanjut telah banyak mengkonsumsi obat atau mengkonsumsi beberapa jenis obat dalam waktu yang bersamaan dalam upaya terapi komorbid yang mengakibatkan penurunan fungsi organ.<sup>12</sup>

Studi lainnya menjelaskan bahwa pasien yang berusia lebih dari 50 tahun memiliki tingkat kasus yang terkonfirmasi Covid-19 yang lebih tinggi dan apabila memiliki penyakit penyerta lainnya seperti diabetes, hipertensi, kardiovaskuler, keganasan, penyakit paru obstruksi kronik akan mengancam jiwa.<sup>44</sup>

## **2. Jenis kelamin**

Laki-laki lebih rentan terserang virus ini dibandingkan dengan perempuan. Hal ini disebabkan oleh adanya faktor kromosom dan faktor hormon. Perempuan lebih terproteksi dari Covid-19 dibandingkan laki-laki karena memiliki kromosom x dan hormon seks seperti progesteron yang berperan penting dalam proses imunitas bawaan dan adaptif dimana laki-laki biasanya karena tuntutan pekerjaan lebih sering keluar rumah dibandingkan perempuan sehingga rentan penyakit ini. Selain itu perempuan biasanya lebih baik dalam melaksanakan protokol kesehatan

untuk dari dan keluarganya dalam mencegah penularan Covid-19.<sup>45</sup>

Wanita yang belum mengalami menopause dilindungi oleh hormon estrogen yang berperan dalam meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Kadar kolesterol HDL yang tinggi merupakan faktor pelindung dalam mencegah terjadinya proses aterosklerosis. Efek perlindungan estrogen dianggap sebagai penjelasan adanya imunitas wanita pada usia premenopause. Pada premenopause wanita mulai kehilangan sedikit demi sedikit hormon estrogen yang selama ini melindungi pembuluh darah dari kerusakan. Proses ini terus berlanjut dimana hormon estrogen tersebut berubah kuantitasnya sesuai dengan umur wanita secara alami. Sifat kompleks dari interaksi ini kemungkinan disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk perbedaan dosis mikotoksin, konsentrasi estrogen dalam sistem, banyaknya estrogen spesifik, serta perbedaan cara toksin diproses oleh tubuh.<sup>46</sup>

Pria lebih rentan terhadap infeksi Covid-19 berhubungan dengan tingginya ekspresi ACE2 serta gaya hidupnya seperti merokok yang dapat meningkatkan regulasi ACE2 melalui  $\alpha 7$ -nAChR.<sup>47</sup> Meningkatnya ACE2 akan memfasilitasi masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel sehingga menurunkan degradasi angiotensin II yang merupakan faktor pro inflamasi. Kondisi ini berdampak pada inflamasi sistemik yang akan meningkatkan derajat keparahan Covid-19.<sup>48</sup> Berdasarkan studi terdahulu pria 2,84 kali lebih berisiko untuk mendapatkan unit perawatan intensif dan 1,39 kali lebih besar mengalami kematian dibandingkan dengan

wanita.<sup>49</sup>

Menurut Gemmati, laki-laki diketahui memiliki ekspresi ACE2 yang lebih tinggi, hal ini terkait hormon seksual yang menyebabkan laki-laki lebih berisiko untuk terinfeksi SARS-CoV-2. Ekspresi ACE2 dikode oleh gen yang terdapat pada kromosom X, perempuan merupakan heterozigot sedangkan laki-laki homozigot, sehingga berpotensi meningkatkan ekspresor ACE2. Infeksi SARS-CoV-2 dan beberapa gejala klinis lainnya mampu dinetralkan karena perempuan membawa alel X heterozigot yang disebut dimorfisme seksual.<sup>50</sup>

### **3. Kebiasaan Merokok**

Pada penyakit hipertensi terhadap kebiasaan merokok dimana hal ini terjadinya peningkatan tekanan darah tinggi karena terdapat bahan-bahan zat kimia didalam rokok yang seperti nikotin yang bisa mengganggu kerja saraf, otak dan bagian tubuh lainnya. Pada dosis tertentu nikotin pada rokok karena nikotin diserap oleh pembuluh darah dalam paru-paru dan diedarkan ke seluruh aliran darah lainnya sehingga dapat terjadi penyempitan pembuluh darah sehingga dapat mengakibatkan kerja jantung semakin meningkat dan terjadinya tekanan darah tinggi.<sup>51</sup>

Pada penyakit diabetes faktor risiko yang dapat dimodifikasi yaitu obesitas, kurangnya aktifitas fisik, gula darah puasa terganggu (GDPT < 140 mg/dl) serta merokok, sehingga salah satu upaya pencegahan dan pengendalian diabetes melitus adalah upaya berhenti merokok.<sup>52</sup>

Asap rokok terdiri dari kombinasi zat-zat kimia dalam bentuk

partikel dan gas yang terdispersi di dalamnya. Sampai saat ini, telah berhasil diisolasi sebanyak 3000 senyawa zat kimia dalam daun tembakau dan lebih dari 4 ribu senyawa dalam asap rokok. Senyawa-senyawa tersebut sebagian besar bersifat racun bagi tubuh. Substansi toksik dalam bentuk gas yaitu Hidrogen sianida (HCN), karbon monoksida (CO), dan oksida nitrogen. Substansi toksik dalam bentuk zat kimia yaitu nitrosamine dan formaldehid banyak terdapat dalam asap rokok. Zat-zat tersebut dapat memberikan efek berbahaya dengan mekanisme spesifik pada unit-unit makromolekuler atau sel-sel tertentu terutama pada sistem pernapasan.<sup>53</sup>

Pada seorang perokok aktif dan penderita PPOK terjadi peningkatan ekspresi gen ACE2 oleh sel epitelial paru. Peningkatan regulasi dari ekspresi ACE2 dapat meningkatkan risiko terinfeksi Covid-19 dan meningkatkan derajat keparahan Covid-19. Peningkatan regulasi ACE2 terjadi melalui Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor ( $\alpha$ 7-nAChR). Prevalensi merokok pada pasien Covid-19 ringan hingga sedang adalah 493/9414 (5,2%), sedangkan pada kasus berat dan kritis adalah 173/1383 (12,5%). Sebuah meta-analisis mengungkapkan hubungan yang signifikan antara riwayat merokok dan Covid-19 yang parah (model efek acak, OR = 2,17; 95% CI:1,37–3,46;  $p < .001$ ).<sup>47</sup>

Dampak lainnya adalah paparan asap pasif dapat mengubah ekspresi gen ACE-2 dan menyebabkan perubahan sistem kekebalan tubuh. Secara alami, orang yang ada disekeliling dari perokok aktif seperti

keluarga dan teman yang juga berpotensi mengalami gejala Covid-19 yang parah.<sup>47</sup>

Penelitian lainnya menyebutkan bahwa ada 27.739 kematian dan termasuk 5.817 akibat Covid-19. Pada orang perokok aktif adalah 3053 dan 367 akibat Covid-19, dan pada orang yang telah berhenti merokok sebesar 10.381 dan 2342 akibat Covid-19 dan untuk pasien yang pernah merokok namun sudah berhenti adalah 1,11 (1,08 hingga 1,14) dibandingkan dengan pasien yang tidak pernah merokok. Hal ini menunjukkan peningkatan risiko kematian terkait dengan merokok.<sup>54</sup>

#### **4. Obesitas**

Obesitas adalah masalah kesehatan yang meningkat menjadi epidemik diseluruh dunia. Obesitas dikenal sebagai inflamasi kronis stadium rendah yang ditandai dengan peningkatan penanda inflamasi sistemik. Orang yang menderita obesitas memiliki sekresi leptin yang lebih tinggi dan adiponektin yang lebih rendah. Leptin adalah adipokin proinflamasi utama yang mempengaruhi respon imun bawaan dan adaptif serta merangsang produksi sistem proinflamasi IL-2, INF- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ . Adiponektin berperan dalam menghambat sitokin proinflamasi dan menginduksi sitokin anti inflamasi. Hal tersebut dapat menyebabkan tubuh cenderung lebih proinflamasi dan memacu untuk terjadinya disfungsi imunitas bawaan. Keadaan ini dapat memperkuat respon inflamasi jika terdapat infeksi SARS CoV-2 dengan terjadinya badai sitokin,serta dapat meningkatkan risiko komplikasi dari Covid-19.<sup>19</sup>

Pasien obesitas juga dapat meningkatkan risiko suatu *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Fisiologi pernafasan pada pasien obesitas dapat menjelaskan peningkatan risiko kejadian ARDS. Perubahan anatomi dan fisiologis diamati pada pasien obesitas, seperti wajah, leher, faring, dinding dada, dan paru-paru. Lemak perut yang berlebihan dapat meningkatkan tekanan perut. Perpindahan diafragma ke atas, ditambah dengan peningkatan berat dinding dada, dapat meningkatkan tekanan pleura dasar. Ketika terjadi pembatasan pergerakan diafragma dan dinding dada, dapat terjadi pengurangan kapasitas sisa fungsional dan mengganggu pernafasan. Selain itu juga dapat penurunan kapasitas residu fungsional dan oksigenasi arteri.<sup>55</sup>

Salah satu cara pengukuran komposisi tubuh untuk mengidentifikasi obesitas sentral adalah lingkar perut (*waist circumference*). Obesitas, terutama obesitas sentral, adalah penyebab utama metabolik sindrom, yang meliputi: resistensi insulin, diabetes mellitus tipe 2, hipertensi, *sleep apnea syndrome*, *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), dislipidemia, dan semua faktor risiko penyakit kardiovaskular. Obesitas meningkatkan risiko kardiovaskular melalui faktor risiko seperti peningkatan plasma trigliserida puasa, kolesterol low density lipoprotein (LDL) tinggi, kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) rendah, gula darah tinggi dan kadar insulin, dan tekanan darah tinggi.<sup>56</sup>

Lingkar perut merupakan indikator kuat untuk memprediksi

perkembangan penyakit kardiovaskular daripada IMT. Pada penelitian Han dkk., membuktikan bahwa lingkaran perut pada laki-laki  $\geq 94$  cm dan pada perempuan  $\geq 80$  cm terkait dengan peningkatan risiko penyakit jantung dan diabetes mellitus. *Cut-off* obesitas sentral berdasarkan ukuran lingkaran perut penduduk Asia Selatan, Cina, Jepang, termasuk Indonesia adalah untuk laki-laki dengan lingkaran perut  $>90$  cm atau perempuan dengan lingkaran perut  $>80$  cm.<sup>56</sup>

Pada masa pandemi banyak orang yang kurang beraktivitas sehingga terjadi peningkatan berat badan yang menyebabkan obesitas. Obesitas dapat menyebabkan tekanan darah tinggi karena banyak lemak dalam tubuh dapat menyumbat pembuluh darah dan meningkatkan tekanan darah. Pasien obesitas mengalami penurunan konsentrasi adiponektin dan peningkatan leptin yang lebih tinggi. Kelebihan leptin menyebabkan kondisi yang lebih proinflamasi sehingga mengarah pada disfungsi imunitas bawaan. Pasien Covid-19 bisa terjadi hipersindrom inflamasi (badai sitokin) dengan produksi sitokin dan kemokin yang dapat menyebabkan ARDS dan kegagalan beberapa organ.<sup>57</sup>

## **5. Kolesterol**

Kolesterol merupakan komponen esensial membran struktural semua sel dan merupakan komponen utama sel otak dan saraf. Kolesterol terdapat dalam konsentrasi tinggi dalam jaringan kelenjar dan di dalam hati dimana kolesterol disintesis dan disimpan. Kolesterol merupakan bahan antara pembentukan sejumlah steroid penting, seperti asam empedu,

asam folat, hormon-hormon adrenal korteks, estrogen, androgen, dan progesteron. Sebaliknya kolesterol dapat membahayakan tubuh. Peningkatan kadar kolesterol atau dikenal dengan hiperkolesterolemia dapat membentuk endapan pada dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan penyempitan yang dinamakan aterosklerosis.<sup>58</sup>

Hiperkolesterolemia adalah suatu keadaan kadar kolesterol darah melebihi batas nilai normal, mencapai  $\geq 200$  mg/dl yang merupakan faktor resiko utama penyakit koroner. Kadar total kolesterol disebut normal jika  $< 200$  mg/dl, perbatasan jika  $200 - 249$  mg/dl dan hiperkolesterolemia jika  $\geq 250$  mg/dl. Hiperkolesterolemia terjadi karena adanya gangguan metabolisme lemak yang dapat menyebabkan peningkatan kadar lemak darah yang bisa disebabkan oleh defisiensi enzim lipoprotein, lipase, reseptor LDL atau ketidaknormalan genetika yang mengakibatkan peningkatan produksi kolesterol di hati atau penurunan kemampuan hati dalam membersihkan kolesterol dari darah.<sup>58</sup>

Subunit S1 SARS-2-S mengikat kolesterol dan mungkin dengan komponen HDL untuk meningkatkan serapan virus secara in vitro. B tipe 1 bertindak sebagai faktor tuan rumah yang mendorong masuknya SARS-CoV-2 dan dapat membantu menjelaskan tropisme virus, mengidentifikasi kemungkinan hubungan molekuler antara Covid-19 dan metabolisme lipoprotein, dan menyoroti B tipe 1 sebagai terapi potensial target untuk mengganggu infeksi SARS-CoV-2. B tipe 1 adalah reseptor HDL permukaan sel yang menengahi serapan selektif dari kolesterol ester dan

komponen lipid lain dari partikel HDL terikat reseptor.<sup>59</sup>

Lipid dapat berperan penting dalam pembentukan dan replikasi virus karena lipid dapat berperan sebagai energi yang dibutuhkan pada replikasi virus dan mewakili fondasi struktural membran dan seluler virus. Virus perlu mengatur sintesis lipid dari sel *host* untuk menghasilkan lipid yang dibutuhkan untuk selaput dan selubung virus itu sendiri. HDL-c berkorelasi positif terhadap rasio SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> dan berkorelasi negatif terhadap LDH, feritin, NEWS2, qSOFA (berhubungan dengan kematian akibat Covid-19), kebutuhan ventilasi mekanik, waktu hospitalisasi, dan kebutuhan suplai oksigen yang meningkat. HDL-c juga berkorelasi negatif dengan derajat keparahan penyakit. Kadar HDL-c yang lebih rendah dapat meningkatkan prevalensi Covid -19 dan dilaporkan banyak terjadi pada pasien Covid -19 berat dibanding dengan pasien Covid -19 yang tidak berat. Kadar HDL-c yang rendah (<25 mg/dL atau <0,65 mmol/dL) berhubungan dengan peningkatan biomarker inflamasi seperti CRP, proporsi kejadian berat dari Covid-19. CRP berhubungan dengan sepsis dan dapat meningkatkan mortalitas atau hasil klinis lain.<sup>59</sup>

## 6. Penyakit Tuberkulosis (TBC)

Tuberkulosis atau biasa disingkat dengan TBC adalah penyakit kronis yang disebabkan oleh infeksi kompleks *Mycobacterium Tuberculosis* yang ditularkan melalui dahak (droplet) dari penderita TBC kepada individu lain yang rentan. Bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* ini adalah basil tuberkel yang merupakan batang ramping, kurus, dan tahan

akan asam atau sering disebut dengan BTA (bakteri tahan asam). Dapat berbentuk lurus ataupun bengkok yang panjangnya sekitar 2-4  $\mu\text{m}$  dan lebar 0,2 –0,5  $\mu\text{m}$  yang bergabung membentuk rantai. Besar bakteri ini tergantung pada kondisi lingkungan.<sup>60</sup>

Baik Covid-19 dan TB memiliki kapasitas untuk menekan sistem kesehatan, keduanya adalah penyakit menular melalui udara, dapat didiagnosis dengan cepat. Pada hasil penelitian meta analisis menunjukkan Dalam meta-analisis yang disebutkan di atas risiko kematian TB 1,4 kali lebih tinggi pada pasien Covid-19 dan kematian mungkin terjadi pada pasien lanjut usia dengan penyakit penyerta akan tetapi hal ini tidak menutup kemungkinan bisa terjadi kepada pasien yang berusia muda.<sup>18</sup> Hasil meta-analisis lainnya menyebutkan bahwa TB dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien dengan COVID-19 (OR = 1,40, 95% CI: 0,10 hingga 18,93 ,  $p = 0,80$ ).<sup>21</sup>

Kerusakan paru-paru karena fibrosis dan kavitasi akibat dari penyakit TB aktif dengan infeksi virus yang terjadi pada pasien yang terinfeksi Covid-19 menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada fungsi paru-paru yang sudah rusak. Ketika struktur jaringan paru-paru dipengaruhi oleh TB, akan terjadi resistensi yang dapat menimbulkan menurunnya daya tahan tubuh, diketahui bahwa TB merupakan imunodefisiensi sekunder. Hal inilah yang menjadi salah satu keparahan pada pasien yang terinfeksi Covid-19.<sup>61</sup>