

HUBUNGAN ANTARA HbA1c DAN KOAGULASI DENGAN LAMA MASA RAWATAN PADA PASIEN COVID-19 DENGAN DM TIPE 2 YANG DIRAWAT INAP DI RUMAH SAKIT BINA KASIH MEDAN

¹Yuda Monang Salamon, ²Menang Bastanta Tarigan, ³Jekson Martiar Siahaan, ⁴Hendrika Andriana Silitonga, ⁴Ronald Tambunan

¹ Mahasiswa Progam Sarjana Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia

³ Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia

⁴ Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia

⁵ Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia

email: yudamonangsalamon@gmail.com

ABSTRACT

Background: *Diabetes mellitus (DM) is one of the most common comorbidities in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients, the increasing population of DM sufferers indicates that there are health problems that require special attention. Diabetic patients who have high HbA1c levels are at risk of complications. Therefore, HbA1c can be used to predict the severity of COVID-19. Due to coagulation events, COVID-19 patients often have elevated D-Dimer levels.*

Objective: *Determine the relationship between HbA1c and D-dimer levels on the length of treatment of COVID-19 patients suffering from type 2 DM at Bina Kasih Medan Hospital.*

Method: *Cross sectional research design, the study is observational analytic. Samples are obtained by consecutive sampling technique. The Chi-Square test is used for data analysis.*

Results: *Hospitalization of 34 COVID-19 patients suffering from type 2 DM at Bina Kasih Medan Hospital showed no relationship between HbA1c levels and length of treatment because the P value results > 0.05, and also there was no relationship between D-dimer levels and length of treatment because the P value results > 0.05.*

Conclusion: *HbA1c and D-dimer levels are factors that are not related to the length of treatment of COVID-19 patients suffering from type 2 DM at Bina Kasih Medan Hospital.*

Keywords: *HbA1c, D-dimer, COVID-19, Diabetes Mellitus*

ABSTRAK

Latar belakang: Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit penyerta yang paling banyak ditemui pada pasien *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, peningkatan populasi penderita DM yang terus meningkat menunjukkan adanya permasalahan kesehatan yang memerlukan perhatian khusus. Pasien diabetes yang memiliki kadar HbA1c tinggi berisiko mengalami komplikasi. Oleh karena itu, HbA1c dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan COVID-19. Karena peristiwa koagulasi, pasien COVID-19 sering kali mengalami peningkatan kadar D-Dimer.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dan D-dimer terhadap lama masa rawatan pasien COVID-19 yang menderita DM tipe 2 di RS Bina Kasih Medan.

Metode: Desain penelitian *cross sectional*, penelitian bersifat observasional analitik. Sampel diperoleh dengan teknik *consecutive sampling*. Uji Chi-Square digunakan untuk analisis data.

Hasil: Rawat inap terhadap 34 pasien COVID-19 yang menderita DM tipe 2 di RS Bina Kasih Medan menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar HbA1c dengan lama masa rawatan karena hasil nilai $P > 0,05$, dan juga tidak ada hubungan antara kadar D-dimer dengan lama masa rawatan karena hasil nilai $P > 0,05$.

Kesimpulan: Kadar HbA1c dan D-dimer merupakan faktor yang tidak berhubungan dengan lama masa rawatan pasien COVID-19 yang menderita DM tipe 2 di RS Bina Kasih Medan.

Kata kunci: HbA1c, D-dimer, COVID-19, Diabetes Melitus

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) ialah suatu kondisi berbahaya, berlangsung lama atau kronis yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah akibat ketidakmampuan tubuh memproduksi hormon insulin yang cukup, atau tidak menggunakan insulin yang diproduksi secara efisien. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), 537 juta orang di seluruh dunia diperkirakan menderita DM antara usia 20 dan 79 tahun pada tahun 2021, 643 juta pada tahun 2030, dan 783 juta pada tahun 2045. Dari jumlah penderita DM, Indonesia menempati peringkat kelima dari 10 negara terbanyak yang menderita DM (IDF, 2021). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi DM di Indonesia naik menjadi 10,9% dan di Sumatera Utara terdapat 1,39% dengan 69.517 penderita. Sedangkan, pada Kota Medan terdapat 1,71% dengan 10.928 penderita DM (RISKESDAS, 2018).

Mengingat DM merupakan salah satu penyakit penyerta yang paling umum dijumpai pada pasien *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) dengan prevalensi berkisar antara 5,3 hingga 58,0%. Serta, jumlah pasien DM terus meningkat sehingga menunjukkan bahwa DM sebagai masalah kesehatan yang butuh perhatian khusus (Setiawan, 2012). Terdapat 36,6% di Indonesia pasien COVID-19 yang menyandang DM (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, 2020).

Tingkat sitokin inflamasi yang tinggi dan disfungsi sistem imun menyebabkan buruknya prognosis pada pasien COVID-19 yang menderita diabetes (Wang & Meng, 2020). Dalam penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa *plasmacytoid Dendritic Cells* (pDCs) lebih rendah pada kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) $\geq 7\%$ dibandingkan pada kadar HbA1c $< 7\%$, yang menurunkan aktivasi sel imun adaptif (Blank et al., 2012). Namun, fungsi biologis antibodi dapat dirusak dengan adanya glikasi imunoglobulin pada diabetes melitus, yang akan mengakibatkan penurunan imunitas (Zhou et al., 2020).

Kadar HbA1c yang tinggi pada penderita DM meningkatkan risiko terjadi komplikasi. (Nalysnyk et al., 2010). Oleh karena itu, tingkat keparahan COVID-19 dapat diprediksi dengan

menggunakan HbA1c, sehingga pasien dapat ditangani lebih awal (Liu et al., 2020). Menurut IDF pada tahun 2021, kadar HbA1c diatas atau sama dengan 7% menyebabkan peningkatan rawat inap dan penyakit menjadi lebih parah pada pasien covid-19 sebesar 35-40% dibandingkan dengan mereka yang memiliki HbA1c kurang dari 7% (IDF, 2021).

Individu dengan diabetes juga bisa berisiko lebih tinggi untuk kejadian trombotik karena diabetes dikaitkan dengan ketidakseimbangan antara faktor pembekuan dan fibrinolisis (Misha et al., 2020). Pada pasien dengan COVID-19 akan terjadi trombosis mikrovaskular dan makrovaskular akibat peningkatan aktivitas koagulasi. Akibat faktor tersebut akan menyebabkan mortalitas pasien COVID-19 (Willim et al., 2020). Akibat adanya peradangan yang parah, aktivasi trombosit, disfungsi endotel dan stasis dapat menyebabkan penyakit trombotik pada sirkulasi vena dan arteri. D-dimer merupakan produk degradasi dari proses fibrinolisis sebagai penanda koagulasi dalam darah dan umumnya tinggi pada keadaan trombotik (Demelo-Rodríguez et al., 2020). Tingginya D-Dimer sering ditemukan pada pasien COVID-19 akibat kejadian koagulasi. Menurut penelitian Yao, et al., 2020, bahwa 248 pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap menunjukkan 74,6% pasien memiliki kadar D-dimer di atas normal ($\geq 0,50\mu\text{g/ml}$) (Yao et al., 2020).

Pada penelitian ini, penulis bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dan D-dimer terhadap lama masa rawatan pasien COVID-19 yang menderita DM tipe 2 yang dirawat inap di RS Bina Kasih Medan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Populasi penelitian ini ialah pasien positif COVID-19 yang menderita DM tipe 2 di RS Bina Kasih Medan periode 2020-2021. Sampel diambil dengan *consecutive sampling* yakni yang mencukupi kriteria inklusi dan eksklusi. Variabel bebas penelitian ini adalah kadar HbA1c dan kadar D-dimer. Sedangkan variabel terikatnya ialah lama masa rawatan pasien COVID-19 dengan DM tipe 2. Data dianalisis dengan Uji Chi-square.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hubungan antara Kadar HbA1c dengan Lama Masa Rawatan Pasien COVID-19 dengan DM Tipe 2

Kadar HbA1c	Lama Masa Rawatan				Nilai P
	< 11 Hari		≥ 11 Hari		
	N	%	n	%	
Ringan + sedang	6	46,2	7	53,8	0,851
Berat	9	42,9	12	57,1	
Total	15	44,1	19	55,9	

Dari tabel diatas didapatkan 6 pasien dengan kadar HbA1c ringan dan sedang, menjalani lama masa rawatan < 11 hari dan 7 pasien menjalani lama masa rawatan ≥ 11 hari. Sedangkan, 21 pasien dengan kadar HbA1c berat, paling banyak menjalani lama masa rawatan ≥ 11 hari.

Tabel 2. Hubungan antara Kadar D-dimer dengan Lama Masa Rawatan Pasien COVID-19 dengan DM Tipe 2

Kadar D-dimer	Lama Masa Rawatan				Nilai P
	< 11 Hari		≥ 11 Hari		
	N	%	n	%	
Normal	5	41,7	7	53,8	0,832
Meningkat	10	45,5	12	54,5	
Total	15	44,1	19	55,9	

Hasil pada Tabel 2 didapatkan 12 pasien mempunyai kadar D-dimer yang normal, 7 dari 12 pasien tersebut menjalani lama masa rawatan ≥ 11 hari. Sedangkan dari 22 pasien yang memiliki kadar D-dimer yang meningkat terdapat 12 pasien menjalani lama masa rawatan ≥ 11 hari.

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan tidak adanya Hubungan HbA1c dengan Lama Masa Rawatan Pasien COVID-19 dengan DM tipe 2. Dari hasil uji Chi-square kadar HbA1c dengan lama masa rawatan pasien COVID-19 yang menderita DM tipe 2 didapatkan nilai $P = 0,318$

($P > 0,05$), maka disimpulkan tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar HbA1c dengan lama masa rawatan pasien COVID-19 yang menderita DM tipe 2. Median lama masa rawatan pada penelitian ini ialah 11 hari.

Hasil Tabel 1 sejalan dengan penelitian Patel, et al., 2021 bahwa sebanyak 506 pasien rawat inap COVID-19 dengan DM tipe 2, yang hasil pemeriksaan kadar HbA1c dibagi menjadi 4 kelompok. Hasil statistik menunjukkan nilai $P > 0,05$ artinya tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c dengan lama masa rawatan di rumah sakit (Patel et al., 2021). Penelitian Wong, et al., 2022, menyebutkan pada 19.401 pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 yang dirawat inap dengan rata-rata lama rawat inap 11,7 hari dan kadar HbA1c tidak mempengaruhi lama rawat inap tersebut secara signifikan (Wong et al., 2022). Penelitian yang melibatkan 1.126 pasien diabetes yang dirawat inap karena COVID-19 melaporkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar HbA1c dengan mortalitas pasien, termasuk pada pasien dengan kadar HbA1c > 9% (Agarwal et al., 2020).

Berdasarkan hasil pada Tabel 2 Hubungan Kadar D-dimer dengan Lama Masa Rawatan Pasien COVID-19 yang menderita DM Tipe 2, diperoleh nilai signifikansi $P > 0,05$ sehingga didapatkan hubungan yang tidak signifikan antara kadar D-dimer terhadap lama masa rawatan pasien COVID-19 yang menderita DM tipe 2.

Hasil Tabel 2 sejalan dengan penelitian Dityarika, et al., 2023, dimana hasil statistik hubungan kadar D-dimer dengan lama masa rawatan pasien COVID-19 adalah $P = 0,293$ yang artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar D-dimer dengan lama masa rawat inap di rumah sakit (Dityarika & Suharti, 2023). Penelitian Vesselaldo dan Diana, 2022, menyebutkan bahwa 200 pasien yang menjalani rawat inap dengan rata-rata lama rawat inap di bawah 21 hari dan tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar D-dimer dengan lama masa rawat inap tersebut (Vesselaldo & Ramatillah, 2022). Penelitian Minuljo, et al., 2020 bahwa 42 pasien COVID-19 dengan DM yang dirawat inap dengan rerata lama perawatan 11,67 hari tidak ada hubungan

yang signifikan antara kadar D-dimer dengan mortalitas pasien (Minuljo et al., 2020).

Tidak terdapatnya hubungan antara variabel-variabel tersebut dapat disebabkan oleh karena ada faktor lain yang berpengaruh terhadap lama rawat inap yaitu usia, indeks massa tubuh, dan penggunaan insulin. Menurut penelitian Wong, et al., 2022, bahwa ada peningkatan lama rawat inap yang signifikan pada pasien dengan indeks massa tubuh < 20 kg/m², dan penggunaan insulin (Wong et al., 2022). Waktu rawat inap terlama terdapat pada kelompok obesitas dengan rata-rata yaitu 17,83 ± 6,37 hari (Dityarika & Suharti, 2023). Menurut penelitian di Italia, memiliki IMT > 30 kg/m² meningkatkan kemungkinan rawat inap dan lama rawat inap. Pasien yang mengalami obesitas juga perlu menjalani karantina lebih lama. Kejadian peradangan kronik tingkat rendah dipengaruhi oleh peningkatan kadar leptin pada penderita obesitas. Tubuh orang yang mengalami obesitas juga menunjukkan peningkatan mediator proinflamasi termasuk *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), yang mendorong akumulasi makrofag di jaringan adiposa. Selain itu, lingkungan prokoagulan dan antifibrinolitik baik secara lokal maupun sistemik akan terbentuk. Konsentrasi D-dimer meningkat akibat penyakit ini (Pranata et al., 2021).

Faktor lain yang dapat mempengaruhi lama rawat inap antara lain tingkat keparahan penyakit, kecepatan diagnosis, dan kepatuhan minum obat. Setiap rumah sakit memberikan tingkat pelayanan yang berbeda dalam hal ketersediaan oksigen dan ventilator, yang mengakibatkan setiap pasien menerima tingkat pelayanan yang berbeda-beda dan akan mempengaruhi lamanya masa perawatan pasien rawat inap (Suryaputra et al., 2022). Semakin lama riwayat diabetes, semakin besar risiko disfungsi endotel dan terjadinya komplikasi mikrovaskular atau makrovaskular, yang menghasilkan kondisi hiperkoagulasi yang lebih besar (Aminy et al., 2023).

KESIMPULAN

1. Pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 tidak terdapat hubungan antara kadar

HbA1c dengan lama rawat inap, dengan nilai $P > 0,05$.

2. Pada pasien COVID-19 dengan DM tipe 2, tidak terdapat korelasi antara kadar D-dimer dengan lama rawat inap (nilai $P > 0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, S., Schechter, C., Southern, W., Crandall, J. P., & Tomer, Y. (2020). Preadmission diabetes-specific risk factors for mortality in hospitalized patients with diabetes and coronavirus disease 2019. *Diabetes Care*, 43(10), 2339–2344. <https://doi.org/10.2337/dc20-1543>
- Aminy, R. Z., Mudjanarko, S. W., & Novida, H. (2023). Correlation of Dynamic D-dimer Levels with Mortality in COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Gaceta Médica de Caracas*, 131(Supl. 2). <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.s2.5>
- Blank, S., Johnson, E., Weeks, D., & Wysham, C. (2012). Circulating dendritic cell number and intracellular TNF- α production in women with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, 49(1), 25–32.
- Demelo-Rodríguez, P., Cervilla-Muñoz, E., Ordieres-Ortega, L., Parra-Virto, A., Toledano-Macías, M., & Toledo-Samaniego, N. (2020). Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thrombosis Research*, 192, 23–26.
- Dityarika, R., & Suharti, N. (2023). Korelasi Antara Indeks Massa Tubuh dan D-Dimer dengan Waktu Konversi Pasien Rawat Inap Covid-19. *Majalah Kedokteran Andalas*, 46(3), 506–516. <http://jurnalmka.fk.unand.ac.id>
- Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. (2020). *Peta Sebaran | Satgas Penanganan COVID-19*. <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
- IDF. (2021). *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. www.diabetesatlas.org
- Liu, S., Zhang, Q., Wang, W., Zhang, M., Liu, C., Xiao, X., Liu, Z., Hu, W., & Jin, P.

- (2020). Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 167, 108338. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108338>
- Minuljo, T., Anindita, Y., Seno, H., Pemayun, T., & Sofro, M. (2020). Karakteristik dan Keluaran Pasien COVID-19 dengan DM di RS Umum Pusat Dr. Kariadi (Tinjauan pasien periode Maret–Juli 2020). *Journal of Clinical Medicine*, 7(1A), 150–158.
- Misha, Y., Pathak, K., Mohakuda, S., Tilak, T., Sen, S., Harikrishnan, P., Singh, R., & Singh, R. (2020). Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus: Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. *Elsevier*, 14, 1927–1930.
- Nalysnyk, L., Hernandez-Medina, M., & Krishnarajah, G. (2010). Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes, Obes Metab*, 12(4), 288–298.
- Patel, A. J., Klek, S. P., Peragallo-Dittko, V., Goldstein, M., Burdge, E., Nadile, V., Ramadhar, J., Islam, S., & Rothberger, G. D. (2021). Correlation of Hemoglobin A1C and Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19. *Endocrine Practice*, 27(10), 1046–1051. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.07.008>
- Pranata, R., Lim, M. A., Yonas, E., Vania, R., Lukito, A. A., Siswanto, B. B., & Meyer, M. (2021). Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose–response meta-analysis. *Diabetes and Metabolism*, 47(2). <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.005>
- RISKESDAS. (2018). *Riset Kesehatan Dasar 2018*. <https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-riset-kesehatan-dasar-riskesdas/>
- Setiawan, M. (2012). PRE-DIABETES DAN PERAN HBA1C DALAM SKRINING DAN DIAGNOSIS AWAL DIABETES MELITUS. *Saintika Medika*, 7(1). <https://doi.org/10.22219/sm.v7i1.1087>
- Suryaputra, G. P., Apriningsih, H., & Wardani, M. M. (2022). Hubungan Komorbid dengan Mortalitas dan Lama Rawat Inap pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit UNS Surakarta. *Plexus Medical Journal*, 1(1), 32–41. <https://doi.org/10.20961/plexus.v1i1.20>
- Vesselaldo, M., & Ramatillah, D. L. (2022). EVALUATION OF BMI RELATIONSHIP WITH INCREASED D-DIMER IN COVID-19 PATIENTS AT A JAKARTA PRIVATE HOSPITAL. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 14(Special Issue 2), 49–53. <https://doi.org/10.22159/ijap.2022.v14s2.44749>
- Wang, J., & Meng, W. (2020). COVID-19 and diabetes: The contributions of hyperglycemia. *Journal of Molecular Cell Biology*, 12(12), 958–962.
- Willim, H., Hardigaloe, A., & Supit, A. (2020). Koagulopati pada Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*, 11(3), 749–756.
- Wong, R., Hall, M., Vaddavalli, R., Anand, A., Arora, N., Bramante, C. T., Garcia, V., Johnson, S., Saltz, M., Tronieri, J. S., Yoo, Y. J., Buse, J. B., Saltz, J., Miller, J., & Moffitt, R. (2022). Glycemic Control and Clinical Outcomes in U.S. Patients With COVID-19: Data From the National COVID Cohort Collaborative (N3C) Database. *Diabetes Care*, 45(5), 1099–1106. <https://doi.org/10.2337/dc21-2186>
- Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., & Luo, Z. (2020). D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*, 8(1), 49.
- Zhou, W., Ye, S., Wang, W., Li, S., Hu, Q., & Masaki, T. (2020). Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2020/3918723>

