

Hubungan Diabetes Melitus dengan Severitas Covid-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2021

Apsari Adelia Adrian¹, Efriza^{2*}, Ikhsan Amran²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah

²Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah

*Email : efrizamitra@yahoo.com

Abstrak

Latar Belakang: COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Berdasarkan beratnya kasus, pedoman tatalaksana COVID-19 membagi atas beberapa kelompok, yaitu tanpa gejala, ringan, sedang, berat/pneumonia berat, dan kritis. Faktor risiko infeksi SARS-CoV-2 diantaranya usia >65 tahun, jenis kelamin laki-laki, perokok aktif, dan penyakit komorbid. Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia atau meningkatnya konsentrasi glukosa di dalam darah yang terjadi akibat kelainan sekresi hormon insulin, kerja insulin, ataupun keduanya. Penderita DM memiliki reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE-2) yang lebih tinggi khususnya di pankreas, paru, dan hati. Padahal diketahui SARS-CoV-2 menggunakan reseptor ACE-2 sebagai pintu masuk ke sel tubuh manusia melalui ikatan dengan S- glikoprotein. Ekspresi ACE-2 yang berlebihan diketahui menjadi penentu keparahan dari penyakit infeksi termasuk COVID-19. Kondisi hiperglikemia pada penderita DM juga dapat merangsang inflamasi kronik dan melemahkan sistem pertahanan tubuh untuk melawan infeksi yang memungkinkan terjadinya badai sitokin sehingga dapat menyebabkan keparahan bahkan kematian pada penderita COVID-19. **Tujuan:** Untuk mengetahui hubungan diabetes melitus dengan severitas COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2021. **Metode:** Jenis penelitian yang digunakan adalah studi analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 di bangsal interne, bangsal paru, dan ruang ICU RSUP Dr. M. Djamil Padang pada Bulan Januari hingga Desember 2021 dengan 55 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* kemudian data hasil rekam medis dikumpulkan dan dilakukan analisis bivariat menggunakan uji *kolmogorov-smirnov*. **Hasil:** Jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki (61.8%), usia terbanyak adalah ≥ 60 tahun (68.2%), penyakit komorbid terbanyak adalah yang tidak diabetes melitus (56.4%), severitas terbanyak adalah kritis (74.5%), dan terdapat hubungan diabetes melitus dengan severitas COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2021 ($p=0.042$). **Kesimpulan:** Menolak H₀ dan menerima H₁ (terdapat hubungan diabetes melitus dengan severitas COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2021).

Kata Kunci: COVID-19, SARS-CoV-2, Diabetes Melitus (DM), *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE-2), Severitas, Tingkat keparahan.

Abstract

Background: COVID-19 is an infectious disease caused by SARS-CoV-2. Based on the severity of the case, the COVID-19 management guidelines divide it into several groups, namely asymptomatic, mild, moderate, severe/severe pneumonia, and critical. Risk factors for SARS-CoV-2 infection include age >65 years, male sex, active smokers, and comorbid diseases. Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia or increased concentrations of glucose in the blood resulting from abnormalities in insulin hormone secretion, insulin action, or both. DM sufferers have higher levels of *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE-2) receptors, especially in the pancreas, lungs and liver. Even though it is known that SARS-CoV-2 uses the ACE-2 receptor as an entry point to human body cells through binding to S-glycoprotein. Overexpression of ACE-2 is known to be a determinant of the severity of infectious diseases including COVID-19. The condition of hyperglycemia in DM patients can also stimulate chronic inflammation and weaken the body's defense system to fight infection which allows for a cytokine storm to occur which can cause severity and even death in COVID-19 sufferers. **Objective:** To determine the relationship between

*diabetes mellitus and the severity of COVID-19 at RSUP Dr. M. Djamil Padang in 2021. **Method:** The type of research used is an observational analytic study with a cross-sectional design. The reachable population in this study were COVID-19 patients in the internal ward, pulmonary ward, and ICU room at RSUP Dr. M. Djamil Padang from January to December 2021 with 55 samples that meet the inclusion and exclusion criteria. Sampling used consecutive sampling technique then data from medical records were collected and bivariate analysis was performed using the Kolmogorov-Smirnov test. **Results:** The most sex was male (61.8%), the most age was ≥ 60 years (68.2%), the most comorbid disease was non-diabetes mellitus (56.4%), the most severe was critical (74.5%), and there was the relationship between diabetes mellitus and the severity of COVID-19 at RSUP Dr. M. Djamil Padang in 2021 ($p=0.042$). **Conclusion:** Reject H_0 and accept H_1 (there is a relationship between diabetes mellitus and the severity of COVID-19 at RSUP Dr. M. Djamil Padang in 2021).*

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Diabetes Mellitus (DM), Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE- 2), Severity.

I. PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-2)*. Gejala yang sering dikeluhkan pada penderita COVID-19 adalah demam, kelelahan, batuk kering, nyeri otot, sesak, dan malaise. Keluhan lain yang dapat muncul adalah gejala kulit, nyeri kepala, diare, mual dan atau muntah, dan nyeri abdomen. *Center for Disease Control (CDC)* menyatakan saat ini telah dilaporkan terjadi gejala tambahan berupa kehilangan bau dan rasa.^{1,2}

Virus SARS-CoV-2 terus mengalami mutasi membentuk varian baru. *World Health Organization (WHO)* mengelompokkan virus SARS-CoV-2 menjadi tiga kategori yaitu *Variants of Interest (VoI)*, *Variants Under Monitoring (VUM)*, dan *Variants of Concern (VoC)*. WHO telah menetapkan varian Lambda (C.37) dan varian Mu (B.1.621) sebagai VoI pada tanggal 22 September 2021. Kappa, Iota, Eta, Epsilon, Zeta, dan Theta sebagai VUM, sedangkan pada tanggal 31 Mei 2021 WHO telah menetapkan empat varian SAR-CoV-2 sebagai VoC, yaitu varian Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P1), dan Delta (B.1.671.2), kemudian pada tanggal 24 November 2021 telah ditemukan varian terbaru yaitu varian Omicron (B.1.1.529) dan telah diklasifikasikan sebagai VoC oleh WHO.³⁻⁴

Berdasarkan data WHO pada 7 September 2021, varian Alpha menjadi varian yang paling banyak tersebar yaitu di 194 negara dunia, tetapi transmisi varian Delta diketahui 40-60% lebih cepat dibandingkan dengan varian Alpha dan hampir dua kali lipat dibandingkan dengan strain SARS-CoV-2 di Wuhan. Sementara itu, varian Omicron memiliki kecepatan penularan yang lebih tinggi hingga mencapai lima kali lipat dari varian sebelumnya yang menyebabkan peningkatan afinitas SARS-CoV-2 terhadap reseptor ACE-2 tetapi keparahan penyakit akibat varian Omicron ini umumnya derajat ringan.³⁻⁷

Kasus COVID-19 di dunia pada tanggal 07 September 2022 sebesar 606.797.082 kasus dengan penambahan kasus baru (satu hari) 608.080 kasus, pada tanggal yang sama telah terjadi sebesar 94.840.522 kasus COVID-19 di USA dan menjadi negara dengan kasus COVID-19 terbanyak di dunia. Jumlah kasus COVID-19 di Indonesia pada tanggal 08 September 2022 sebesar 6.382.002 dengan penambahan kasus baru (satu hari) 3.513 kasus. Provinsi DKI Jakarta merupakan provinsi dengan kasus COVID-19 tertinggi di Indonesia yaitu sebesar 1.398.086 kasus, sedangkan Provinsi Sumatera Barat menduduki peringkat ke-12 tertinggi di Indonesia yaitu sebesar 104.491 kasus. Berdasarkan survey awal peneliti didapatkan sebanyak 661 kasus COVID-19 pada tahun 2020 dan 1.557 kasus pada tahun 2021 yang dirawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang.^{8,9}

Berdasarkan beratnya kasus, pedoman tatalaksana COVID-19 membagi atas beberapa kelompok, yaitu 1) tanpa gejala; 2) ringan (demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia, sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual, muntah, anosmia dan/atau ageusia); 3) sedang (tanda klinis pneumonia dengan $SpO_2 \geq 93\%$); 4) berat/pneumonia berat (tanda klinis pneumonia dengan frekuensi napas >30 kali/menit, distres pernafasan berat, dan/ atau $SpO_2 < 93\%$); dan 5) kritis (ARDS, sepsis, dan/ atau syok sepsis).¹

Faktor risiko infeksi SARS-CoV-2 diantaranya usia >65 tahun, jenis kelamin laki-laki, perokok aktif, dan penyakit komorbid sebagai akibat dari gaya hidup yang tidak sehat seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, penyakit paru-paru, dan penyakit penyerta lainnya. Penyakit komorbid tersering pada penderita COVID-19 adalah hipertensi (56,2%), diabetes melitus (30,1%), dan penyakit ginjal kronis (17,5%).^{1,10,11}

Penderita diabetes melitus (DM) memiliki kadar gula darah yang tinggi disertai adanya gangguan metabolisme tubuh sebagai akibat dari rusaknya fungsi insulin. Kondisi ini disebabkan kelainan sekresi hormon insulin, kerja insulin, ataupun keduanya. Menurut data *International Diabetes Federation* (IDF) 2021, 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) menderita DM, yang mana negara dengan prevalensi DM tertinggi di dunia adalah China (140,9 juta) sedangkan Indonesia menduduki peringkat kelima di dunia (19,5 juta). Prevalensi DM yang berusia ≥ 15 tahun di Kota Padang pada tahun 2019 sebanyak 17.017 dari 171.594 penduduk. Berdasarkan survey awal yang dilakukan oleh peneliti didapatkan bahwa prevalensi DM yang dirawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2021 sebanyak 418 kasus.¹²⁻¹⁴

Penderita DM memiliki reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE-2) yang lebih tinggi khususnya di pankreas, paru, dan hati. Padahal diketahui SARS-CoV-2 menggunakan reseptor ACE-2 sebagai pintu masuk ke sel tubuh manusia melalui ikatan dengan S-glikoprotein yang terdapat di permukaan SARS-CoV-2 dan melakukan replikasi. Ekspresi ACE-2 yang berlebihan diketahui menjadi penentu keparahan dari penyakit infeksi termasuk COVID-19. Kondisi hiperglikemia pada penderita DM juga dapat merangsang inflamasi kronik dan melemahkan sistem pertahanan tubuh untuk melawan infeksi yang memungkinkan terjadinya badai sitokin sehingga dapat menyebabkan keparahan bahkan kematian pada penderita COVID-19.¹⁵⁻¹⁷

Penderita COVID-19 dengan komorbid DM memiliki angka kematian tiga kali lipat dibandingkan dengan yang tidak ada riwayat DM. Kasus COVID-19 di Italia menunjukkan lebih dari dua pertiga kematian COVID-19 terjadi akibat sindrom pernapasan akut yang terjadi pada pasien DM yang mengindikasikan DM dapat meningkatkan risiko mortalitas. Data kematian berdasarkan penyakit penyerta menurut Gugus Tugas Percepatan

Penanganan COVID-19 tahun 2020 pada tanggal 5 Juli 2020 terdapat 33,92% pasien COVID-19 yang meninggal dengan kondisi DM. Hasil studi lain juga melaporkan bahwa 32 kematian dari 52 pasien ICU adalah penderita DM dan dari 1099 kasus terkonfirmasi COVID-19, sebanyak 173 kasus merupakan kasus parah yang disertai komorbid DM sebanyak 16,2%.¹¹

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, dapat disimpulkan bahwa SARS-CoV-2 terus melakukan mutasi membentuk varian baru. Penyakit komorbid merupakan salah satu faktor risiko yang dapat mempengaruhi severitas COVID-19. DM merupakan salah satu penyakit komorbid terbanyak pada penderita COVID-19 karena penderita DM memiliki reseptor ACE-2 yang tinggi di pankreas, padahal diketahui SARS-CoV-2 menggunakan reseptor ACE-2 sebagai pintu masuk ke sel tubuh manusia. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian hubungan diabetes melitus dengan severitas COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil tahun 2021 karena terdapat kenaikan kasus COVID-19 yang signifikan (sekitar dua kali lipat) dari tahun 2020 ke tahun 2021 serta RSUP Dr. M. Djamil merupakan salah satu rumah sakit rujukan COVID-19 di Provinsi Sumatera Barat.

II. METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah studi analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 di bangsal interne, bangsal paru, dan ruang ICU RSUP Dr. M. Djamil Padang pada Bulan Januari hingga Desember 2021 dengan 55 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* kemudian data hasil rekam medis dikumpulkan dan dilakukan analisis bivariat menggunakan uji *kolmogorov-smirnov*.

Sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi adalah pasien yang terkonfirmasi COVID-19 melalui hasil pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) positif, pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus, pasien COVID-19 tanpa komorbid diabetes melitus, dan pasien yang dirawat inap. Kriteria eksklusi adalah rekam medis pasien tidak lengkap dan pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus disertai komorbid lainnya. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang terdiri dari jenis kelamin, usia, severitas COVID-19, dan komorbid diabetes melitus. Penelitian dilaksanakan bulan Maret 2022 sampai Desember 2022 dan telah lolos uji kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah dan RSUP Dr. M. Djamil Padang.

III. HASIL

A. DISTRIBUSI FREKUENSI PASIEN COVID-19 BERDASARKAN JENIS KELAMIN

Berdasarkan tabel 1 dapat disimpulkan bahwa dari 55 pasien COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2021, jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki yaitu 34 orang (61.8%).

TABEL 1. DISTRIBUSI FREKUENSI JENIS KELAMIN PASIEN COVID-19 DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG TAHUN 2021.

Jenis Kelamin	F	%
Laki-laki	34	61.8
Perempuan	21	38.2
Total	55	100

B. DISTRIBUSI FREKUENSI PASIEN COVID-19 BERDASARKAN USIA

Berdasarkan tabel 2 dapat disimpulkan bahwa dari 55 pasien COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2021, usia terbanyak adalah ≥ 60 tahun yaitu 32 orang (68.2%).

TABEL 2. DISTRIBUSI FREKUENSI USIA PASIEN COVID-19 DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG TAHUN 2021.

Usia	F	%
19 – 30 Tahun	1	1.8
31 – 45 Tahun	3	5.5
46 – 59 Tahun	19	34.5
≥ 60 Tahun	32	58.2
Total	55	100

C. DISTRIBUSI FREKUENSI PASIEN COVID-19 DENGAN KOMORBID DM

Berdasarkan tabel 3 dapat disimpulkan bahwa dari 55 pasien COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2021, komorbid terbanyak pada pasien COVID-19 adalah yang tidak diabetes melitus yaitu 31 orang (56.4%).

TABEL 3. MENGETAHUI DISTRIBUSI FREKUENSI PASIEN COVID-19 DENGAN KOMORBID DIABETES MELITUS DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG TAHUN 2021

Diabetes Melitus	F	%
Ya	24	43.6
Tidak	31	56.4
Total	55	100

D. DISTRIBUSI FREKUENSI PASIEN COVID-19 BERDASARKAN SEVERITASNYA

Berdasarkan tabel 4 dapat disimpulkan bahwa dari 55 pasien COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2021, severitas COVID-19 terbanyak adalah kritis yaitu 41 orang (74.5%).

TABEL 4. DISTRIBUSI FREKUENSI SEVERITAS PASIEN COVID-19 DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG TAHUN 2021.

Severitas Covid 19	F	%
Ringan	2	3.6
Berat	10	18.2
Sedang	2	3.6
Kritis	41	74.5
Total	55	100

E. Hubungan Diabetes Melitus Dengan Severitas COVID-19

Berdasarkan tabel 5, hasil analisis uji *kolmogorov-smirnov* yang berjumlah 55 sampel diperoleh nilai p-value = 0.042 sehingga dapat diartikan bahwa terdapat hubungan diabetes melitus dengan severitas COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2021.

TABEL 5. HUBUNGAN DIABETES MELITUS DENGAN SEVERITAS COVID-19 DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG TAHUN 2021.

DM	Severitas Covid - 19								P-Value
	Ringan		Sedang		Berat		Kritis		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Ya	0	0	1	4.2	0	0	23	95.8	0.042
Tidak	2	6.5	9	29	2	6.5	18	58.1	

IV. PEMBAHASAN

A. DISTRIBUSI FREKUENSI PASIEN COVID-19 BERDASARKAN JENIS KELAMIN

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 1 terlihat bahwa pasien COVID-19 yang paling banyak ditemukan adalah berjenis kelamin laki-laki yaitu 34 orang (61,8%) sedangkan perempuan sebanyak 21 orang (38,2%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Agnes Angelina LC, dkk (2020) yang menunjukkan bahwa pasien yang terkonfirmasi COVID-19 paling banyak dijumpai adalah laki-laki yaitu 50,7%. Penelitian oleh Maulidya Nanda NI (2021) juga menunjukkan bahwa laki-laki berisiko tinggi terpapar COVID-19 yaitu 61,9%. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Asti Pratiwi D, dkk (2020) yang menunjukkan bahwa pasien perempuan lebih banyak dibandingkan dengan pasien laki-laki (94 pasien; 57,7%).¹⁸⁻²⁰

Sebuah penelitian di Denmark menunjukkan bahwa perempuan lebih banyak tertular COVID-19 dibandingkan dengan laki-laki (54%). Sejalan dengan hasil survei sembilan dari 18 negara yang menunjukkan bahwa kasus COVID-19 sebagian besar adalah perempuan. Berbeda dengan Iran, kasus COVID-19 justru lebih banyak pada laki-laki

(57 %). Hal ini sejalan dengan survey enam dari 18 negara yang memiliki kasus COVID-19 lebih banyak pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Lain halnya dengan Jerman, Swedia, dan Norwegia yang menunjukkan bahwa penularan kasus COVID-19 sebanding antara laki-laki dan perempuan.²⁰

Laki-laki dan perempuan bisa saja terpapar COVID-19 dengan tingkat kejadian kasus yang berbeda di berbagai tempat. Perbedaan hasil tersebut dapat disebabkan oleh perbedaan usia, penyakit komorbid, gaya hidup, aktivitas fisik, serta obesitas. Obesitas dapat menyebabkan abnormalitas pada sekresi sitokin, adipokin, dan interferon yang dapat menyebabkan terganggunya sistem imun. Jaringan adiposa pada obesitas disertai tingginya leptin yang merupakan proinflamasi dapat meningkatkan ekspresi sitokin dan adipokin. Selain itu, terdapat disregulasi pada ekspresi leukosit jaringan dan makrofag yang mempunyai peran dalam respon inflamasi serta limfoid alami (*innate lymphoid*) yang berujung dengan gangguan pada respon imun. Obesitas menginduksi inflamasi kronis dengan peningkatan IL-6 dan TNF α yang konsisten pada sirkulasi, hal tersebut yang menginduksi peningkatan infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa.

Konsentrasi IL-6 dan TNF α pada serum menjadi faktor prediktor derajat keparahan dan risiko kematian pada pasien COVID-19. Gangguan respon imun akibat obesitas menurunkan respon sel sitotoksik pada sel imunokompeten yang menjadi peran utama sebagai anti-viral. Reseptor ACE-2 yang diekspresikan pada jaringan adiposa lebih banyak dibandingkan pada paru-paru, hal inilah yang menjadi alasan pasien COVID-19 dengan obesitas berisiko mengalami peningkatan keparahan akibat infeksi SARS-CoV-2. Pasien obesitas berisiko lebih tinggi untuk mengalami gangguan lainnya seperti diabetes melitus, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan penyakit serebrovaskular yang meningkatkan derajat keparahan dan

risiko kematian pada pasien COVID-19. Obesitas juga mempengaruhi volume, fungsi, dan ekspansi paru yang berdampak pada derajat keparahan penyakit. Pada obesitas terdapat penurunan *Forced Expiratory Volume* (FEV1) dalam satu detik dan *Forced Volume Capacity* (FVC) serta menyebabkan penurunan kontraktilitas diafragma. Obesitas dapat menyebabkan peningkatan resistensi saluran pernapasan, penurunan otot pernapasan, penurunan volume paru, dan gangguan pertukaran gas, hal tersebut yang dapat menyebabkan prognosis yang buruk dengan risiko komplikasi paru pada pasien COVID-19 dengan obesitas.¹⁵

Tingginya kasus COVID-19 pada laki-laki dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti hormonal, kromosom, sistem imun, dan gaya hidup. Perbedaan fisiologis sistem imun antara laki-laki dan perempuan mempengaruhi kemampuan tubuh dalam menghadapi infeksi termasuk respon terhadap infeksi virus SARS-CoV-2. Perempuan lebih resisten terhadap infeksi jika dibandingkan dengan laki-laki karena perempuan memiliki hormon seks seperti progesteron yang mempunyai peranan penting dalam imunitas bawaan dan adaptif. Kromosom X merupakan tempat didapati protein TLR7, satu dari dua kromosom X perempuan biasanya tidak aktif, akan tetapi jika gen TLR7 diaktifkan pada kedua kromosom akan membuat respon imun perempuan terhadap COVID-19 lebih kuat. Di samping itu, ekspresi ACE-2 pada perempuan lebih rendah karena kombinasi dua kromosom X sehingga pada laki-laki berpotensi terjadi peningkatan ekspresi reseptor ACE-2 yang juga dikaitkan dengan adanya hormon testosteron pada laki-laki. Selain itu, ACE-2 merupakan bagian penting dari sistem RAAS manusia dan secara keseluruhan aktivitas RAAS pada laki-laki lebih besar daripada perempuan.²¹⁻²³

Hal lain yang menyebabkan laki-laki lebih banyak yang terinfeksi COVID-19 adalah gaya hidup yang tidak sehat seperti merokok karena pada perokok aktif terjadi

peningkatan ekspresi reseptor ACE-2. Selain itu, akibat tuntutan pekerjaan yang lebih sering keluar rumah sehingga lebih banyak berinteraksi dengan orang lain dan perempuan biasanya memiliki tingkat pengetahuan dan kewaspadaan yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan laki-laki terutama tentang epidemiologi dan faktor risiko COVID-19.^{22,24}

B. DISTRIBUSI FREKUENSI PASIEN COVID-19 BERDASARKAN USIA

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 2 terlihat bahwa pasien COVID-19 yang paling banyak ditemukan adalah usia ≥ 60 tahun yaitu sebanyak 32 orang (68,2%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wuri Ratna H (2020) menunjukkan bahwa orang yang berumur >60 tahun berisiko 9,39 terkena COVID-19 dibandingkan dengan umur <60 tahun dan penelitian oleh Diyono, dkk (2020) yang menunjukkan usia lanjut merupakan faktor komorbid tertinggi yaitu 76,6%. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Muhammad NI, dkk (2022) yang menunjukkan bahwa sampel yang paling banyak adalah kelompok usia 26-45 tahun sebanyak 47 orang (43,1%) dan yang paling sedikit adalah kelompok yang berusia >60 tahun yaitu sebanyak 6 orang (5,5%). Tingginya angka kasus COVID-19 pada rentang usia 26-45 tahun yang ditemukan pada penelitian Muhammad NI, dkk (2022) diduga berkaitan dengan aktivitas yang dilakukan di luar rumah seperti ke kantor, tempat wisata, kumpul dengan teman-teman, dan lain-lain. Kondisi ini akan menyebabkan orang yang sehat akan berkontak langsung ataupun berada dalam satu ruangan atau lingkungan dengan orang positif COVID-19.^{21,22,25}

Usia lanjut mempunyai kontribusi yang cukup signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas pasien COVID19. Secara teori, fungsi fisiologis tubuh akan berubah dengan pertambahan usia, setelah usia 40 tahun tubuh

akan mengalami penurunan fungsi fisiologis secara progresif hingga mencapai usia 70 tahun, penurunan tersebut kurang lebih 50% dari normalnya. Oleh karena itu, faktor usia erat kaitannya dengan kejadian COVID-19 karena pada orang yang lanjut usia terjadi penurunan imunitas alami tubuh sehingga rentan terhadap penyakit, ditambah apabila orang yang lanjut usia tersebut mengidap penyakit penyerta yang akan menyebabkan kondisi tubuhnya semakin lemah sehingga mudah terinfeksi COVID-19. Selain itu, faktor usia lanjut dapat menyebabkan kelalaian dalam menjaga protokol kesehatan COVID 19 sehingga meningkatkan risiko COVID 19.^{22,24,25}

C. DISTRIBUSI FREKUENSI PASIEN COVID-19 DENGAN KOMORBID DM

Berdasarkan hasil penelitian pada table 3 terlihat bahwa pasien COVID-19 yang paling banyak ditemukan adalah dengan komorbid tidak diabetes melitus yaitu 31 orang (56.4%) sedangkan pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus sebanyak 24 orang (43,6%). Penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Ade Teti V, dkk (2020) yang menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes yaitu 39.2% serta penelitian oleh Diyono, dkk (2021) yang menjelaskan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid DM telah cukup memberikan bukti bahwa penyakit diabetes melitus merupakan penyakit komorbid yang cukup banyak pada pasien COVID-19.^{24,25}

Peningkatan morbiditas dan mortalitas COVID-19 semakin tinggi pada pasien yang mempunyai penyakit penyerta atau komorbid. Penyakit komorbid ini sangat rawan dengan infeksi COVID-19 karena dapat menyebabkan menurunnya kekebalan tubuh daripada pasien yang tidak memiliki penyakit komorbid. Faktor penyakit komorbid COVID-19 di Indonesia adalah diabetes melitus, penyakit kardiovaskuler, hipertensi, kehamilan, kanker, stroke, tuberkulosis,

PPOK, penyakit ginjal, HIV/AIDS, asma, lupus eritema sistemik, dan hipertiroid.^{19,24,25}

Berdasarkan penjelasan tersebut, setiap pasien COVID-19 memiliki komorbid DM dan tidak DM akibat latar belakang yang berbeda-beda, seperti gaya hidup, index masa tubuh, dan faktor keturunan yang tidak bias diubah sehingga peneliti tidak melakukan penelitian lebih dalam terkait hal tersebut.

D. DISTRIBUSI FREKUENSI PASIEN COVID-19 BERDASARKAN SEVERITASNYA

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 4 terlihat bahwa severitas pasien COVID-19 yang paling banyak ditemukan adalah kritis yaitu sebanyak 41 orang (74.5%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Apin AP, (2021) yang menunjukkan bahwa dari 25 responden penelitian dimana 11 (84.6%) responden memiliki kondisi yang memburuk dan hanya 2 (15.4%) dengan kondisi yang membaik. Penelitian yang dilakukan oleh Yan Xiaobou, dkk (2020) yang menunjukkan bahwa dari total 193 pasien COVID-19 dengan klinis berat-kritis, 48 (24,9%) pasien disertai DM. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Ade Teti V, dkk (2020) yang menunjukkan bahwa pasien penderita COVID-19 dengan penyakit komorbid di Semen Padang Hospital tahun 2020 berdasarkan derajat keparahan terbanyak adalah derajat sedang (81.8%) dan penelitian yang dilakukan oleh Andanni Shobri, dkk (2021) bahwa derajat COVID-19 terbanyak adalah berat (64,6%).^{24,26-28}

Adanya variasi klinis atau tingkat keparahan pada pasien COVID-19 dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti penyakit komorbid, usia lanjut, kelainan hematologi, nyeri dada, dispnea, penebalan dinding bronkial, serta lesi ekstrapulmoner pada gambaran CT scan dada. Berbagai mekanisme seperti peningkatan reseptor ACE-2, supresi sistem imun, gangguan sekresi sitokin dan fungsi sel T

yang terjadi pada pasien COVID-19 dengan komorbid dapat memperberat tingkat keparahan penyakit dan memperpanjang durasi perawatan. Sejalan dengan itu, keberadaan faktor lain seperti kehamilan, obesitas, dan kebiasaan merokok mempunyai peran terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19 serta dapat meningkatkan risiko kematian.^{21,25}

Selain itu, berdasarkan hasil penelitian bahwa severitas pasien COVID-19 yang paling banyak ditemukan adalah kritis diduga karena pada tahun 2021 Indonesia mengalami lonjakan kasus COVID-19 yang disebabkan oleh penularan virus varian delta (B.1.617.2) dimana sifat infeksius varian delta menunjukkan peningkatan jumlah pasien rawat inap, perawatan intensif, dan kematian yang lebih tinggi. Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Gunadi, dkk di Indonesia terhadap 161 subjek (69 varian delta dan 92 varian non delta) menunjukkan bahwa Ct value varian delta lebih rendah dibandingkan varian non-Delta yang mengindikasikan bahwa muatan virus lebih tinggi pada varian delta yang dapat meningkatkan transmisibilitas.^{3,5,29,30}

E. HUBUNGAN DIABETES MELITUS DENGAN SEVERITAS COVID-19

Berdasarkan table 5, hasil analisis uji *kolmogorov-smirnov* yang berjumlah 55 sampel diperoleh nilai p-value = 0.042 sehingga dapat diartikan bahwa terdapat hubungan diabetes melitus dengan severitas COVID-19. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ahmad Alkautsar (2021) yang menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus terdapat peningkatan keparahan sebesar 1,55 kali dibandingkan tanpa komorbid DM (p=0,04). Penelitian oleh Ahda Faza H, dkk (2020) juga menunjukkan bahwa angka kematian pasien COVID-19 yang disertai DM 81,3% mengalami kematian (p<0,001), dibandingkan orang yang tidak menderita diabetes, serta penelitian yang

dilakukan oleh McGurnagh an et al, (2021) menunjukkan bahwa penderita diabetes melitus tipe 2 memiliki risiko terkena COVID-19 sebesar 1.369 (1.276–1.468;p<0.0001). *Chinese Centre for Disease Control* (2020) juga menyatakan bahwa *case fatality rate* akibat COVID-19 pada pasien DM jauh lebih tinggi dibandingkan pasien tidak DM (7,3 vs 2,3%).^{11,20,31,32}

Suatu analisis menunjukkan bahwa pasien DM mengalami peningkatan reseptor ACE-2 sehingga keadaan tersebut dapat meningkatkan risiko atau memperberat kejadian COVID-19. Furin adalah *type I membrane-bound protease* yang ekspresinya tinggi pada pasien DM. *Proprotein convertase* terlibat dalam masuknya virus ke dalam sel inang dengan mengurangi ketergantungan SARS-CoV-2 pada protease manusia. Protein S SARS-CoV-2 yang menempel pada reseptor ACE-2 diaktifkan oleh kadar furin yang tinggi. Preaktivasi protein S ini memungkinkan masuknya virus ke dalam sel dan lolos dari sistem kekebalan tubuh manusia. Respon imun yang tidak teratur serta peningkatan reseptor ACE-2 dan ekspresi furin menyebabkan tingkat peradangan paru yang lebih tinggi dan dapat menurunkan kadar insulin. Disamping itu, pada pasien COVID-19 sel target banyak ditemukan di paru-paru pada sel alveolar tipe II yang banyak terdapat enzim ACE-2. Virus ini dapat mengaktifkan sel inang menggunakan enzim ACE-2.¹⁻³³

Sel yang terinfeksi oleh SARS-CoV-2 mengalami apoptosis atau nekrosis dan memicu respons inflamasi yang ditandai dengan aktivasi sitokin atau kemokin proinflamasi. Sel T helper (Th1) CD4+ mengatur presentasi antigen dan kekebalan tubuh terhadap patogen intraseluler seperti CoV melalui produksi IFN- γ . Sel Th17 menginduksi perekrutan neutrofil dan makrofag dengan memproduksi IL-17, IL-21, dan IL-22. SARS-CoV-2 menginfeksi sel imun dan meningkatkan apoptosis limfosit (sel T CD3, CD4, dan CD8) yang

menyebabkan limfositopenia. Fungsi sel T yang lebih rendah mengurangi penghambatan pada sistem kekebalan bawaan yang menyebabkan sekresi sitokin inflamasi dalam jumlah tinggi yang dikenal sebagai badai sitokin. Tingkat sirkulasi sitokin (IL-6 dan TNF) dan kemokin [CXC-*chemokine ligand 10* (CXCL10) dan CC-*chemokine ligand 2* (CCL2)] yang terlibat dalam badai sitokin juga meningkat dan berperan dalam hiperinflamasi yang dipicu oleh SARS-CoV-2 yang menyebabkan kegagalan multiorgan.²¹

Pada pasien DM terjadi penghambatan kemotaksis netrofil, fagositosis, penurunan kemampuan *intracellular killing*, dan gangguan imunitas adaptif yang ditandai dengan terlambatnya aktivasi *Th-1 cell mediated immunity*. Pasien COVID-19 dengan komorbid DM juga dapat menyebabkan penurunan jumlah sel CD4+ dan CD8+ namun dengan proporsi sitokin proinflamasi yang meningkat. Oleh karena itu, pada pasien DM terjadi *delayed activation* dari sel Th1/Th17 dan penurunan respon terhadap virus sehingga menurunkan kemampuan *viral clearance* yang membuat pasien COVID-19 dengan komorbid DM cenderung mengalami durasi perawatan yang lebih lama serta beresiko menjadi lebih berat.^{16,21}

Pasien COVID-19 dengan komorbid DM akan meningkatkan sekresi hormon hiperglikemik seperti katekolamin dan glukokortikoid dengan menghasilkan elevasi glukosa dalam darah dan variabilitas glukosa abnormal. Selain itu, pasien COVID-19 dengan komorbid DM menghasilkan respons inflamasi dan infiltrasi paru yang lebih parah diantaranya kadar neutrofil yang lebih, bilirubin total, nitrogen urea darah, cardiac troponin I, C-protein reaktif, prokalsitonin, dan D-dimer, serta tingkat limfosit dan albumin yang lebih rendah. Peningkatan protein C-reaktif (CRP), fibrinogen, dan D-dimer yang dapat menyebabkan keadaan hiperkoagulasi serta pasien COVID-19 dengan komorbid DM juga secara signifikan mengalami pneumonia bilateral yang lebih

tinggi dibandingkan dengan pasien tidak DM, proporsi komplikasi yang lebih tinggi termasuk gagal napas dan cedera jantung akut, serta tingkat kematian yang lebih tinggi.^{26,33}

Hasil penelitian ini adalah menolak H0 dan menerima H1 (terdapat hubungan diabetes melitus dengan severitas COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2021).

V. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian tentang hubungan diabetes melitus dengan severitas COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2021, maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Jenis kelamin terbanyak pada pasien COVID-19 adalah laki-laki (61.8%).
2. Usia terbanyak pada pasien COVID-19 adalah ≥ 60 tahun (68.2%).
3. Penyakit komorbid terbanyak pada pasien COVID-19 adalah yang tidak diabetes melitus (56.4%).
4. Severitas COVID-19 terbanyak adalah kritis (74.5%).
5. Terdapat hubungan diabetes melitus dengan severitas COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2021 ($p=0.042$).

VI. SARAN

Bagi peneliti selanjutnya, disarankan agar dapat meneliti hubungan penyakit komorbid yang lainnya pada pasien COVID-19. Disarankan agar dapat meneliti dengan sampel penelitian yang lebih banyak sehingga diperoleh data yang lebih bervariasi dan hasil yang lebih baik, sampel penelitian di Rumah Sakit yang berbeda, dapat menambah variabel lainnya serta menambah kriteria eksklusi sehingga diperoleh hasil penelitian yang lebih baik.

Saran bagi masyarakat antara lain, masyarakat terutama yang memiliki faktor risiko COVID-19 agar dapat meningkatkan kesadaran untuk mematuhi protokol kesehatan serta meningkatkan daya tahan

tubuh agar dapat memutus rantai penularan COVID-19, bagi penderita diabetes melitus untuk selalu mengontrol kadar gula darah serta melakukan pola hidup yang sehat agar tidak mudah terinfeksi COVID-19, bagi penderita diabetes melitus yang apabila telah menunjukkan gejala COVID-19 agar segera memeriksakan ke fasilitas kesehatan terdekat untuk dilakukan pemeriksaan dan perawatan lebih lanjut guna mencegah timbulnya komplikasi yang akan memperburuk keadaannya.

Disarankan bagi rumah sakit untuk perlu dilakukan peningkatan kelengkapan data dan pengelolaan data rekam medik dengan menggunakan map plastik agar dapat tersimpan dengan baik, rapi, dan tidak gampang robek ataupun tercecer.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Karya KWS, Suwidnya IM, Wijaya BS. Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):708. doi:10.15562/ism.v12i2.1143
- [2]. Hairunisa N, Amalia H. Review: Penyakit virus corona baru 2019 (COVID-19). *J Biomedika dan Kesehatan*. 2020;3(2):90-100. doi:10.18051/jbiomedkes.2020.v3.90-100
- [3]. Susilo A, Jasirwan COM, Wafa S, et al. Mutasi dan varian coronavirus disease 2019 (COVID-19): tinjauan literatur terkini. *J Penyakit Dalam Indones*. 2022;9(1):59-81. doi:10.7454/jpdi.v9i1.648
- [4]. Amalia H. Omicron penyebab COVID-19 sebagai variant of concern. *J Biomedika dan Kesehatan*. 2021;4(4):139-141. doi:10.1136/bmj.n2943
- [5]. Putra WF. Analisis efikasi dan efektivitas vaksin COVID-19 terhadap varian SARS-CoV-2: sebuah tinjauan literatur. *J Kedokt Meditek*.
- [6]. BPOM. Informatorium Obat COVID-19 Di Indonesia. 3rd ed. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia; 2021.
- [7]. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW et al. Pedoman Tatalaksana COVID-19. 4th ed. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI; 2022
- [8]. Data our world in. Jumlah Kasus COVID-19. our world in data. Accessed August 18, 2022. <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
- [9]. Covid19.go.id. Peta Sebaran COVID-19. covid19.go.id. Accessed August 18, 2022. <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
- [10]. Fauzia NS. Faktor risiko terjadinya coronavirus disease 2019 pada pasien dengan komorbid diabetes melitus. *J Ilmu Kesehatan*. 2021;2(4):105-112. doi:10.37148/arteri.v2i4.177
- [11]. Hunafa AF, Reviews S. Hubungan diabetes melitus dengan kejadian mortalitas pada pasien terkonfirmasi COVID-19 tahun 2020. *eJKI*. 2021;9(1):67-73. doi:10.23886/ejki.9.20.Abstrak
- [12]. Febriyanti, Yusri V. Faktor yang berhubungan dengan kepatuhan pasien diabetes melitus dalam diet selama masa pandemi COVID-19. *J Menara Med*. 2021;2(2):119-127.
- [13]. Ardiani HE, Permatasari TAE, Sugiatmi S. Obesitas, pola diet, dan aktifitas fisik dalam penanganan diabetes melitus pada masa pandemi COVID-19. *Muhammadiyah J Nutr Food Sci*. 2021;2(1):1. doi:10.24853/mjnf.2.1.1-12
- [14]. Cnnindonesia.com. Kasus Diabetes Tertinggi di Dunia. cnnindonesia.com. <https://www.cnnindonesia.com/gaya-hidup/20211206080008-255-730258/indonesia-masuk-5-besar-negara-kasus-diabetes-tertinggi-di-dunia>
- [15]. Rahayu LA, Admiyanti JC, Khalda YI, Adha FR, Agistany NFF. Hipertensi, diabetes melitus dan obesitas sebagai faktor komorbiditas utama terhadap mortalitas pasien COVID-19: sebuah studi literatur. *J Ilm Mhs Kedokt Indones*. 2021;9:90-97.
- [16]. Hikmawati L, Sugiharto. Gambaran diabetes melitus sebagai komorbid pada kejadian COVID-19: scoping review. In: ; 2021:1088-1096.
- [17]. Lioni E. Diabetes melitus sebagai faktor risiko sindrom gawat pernapasan akut pada penderita COVID-19. *J Ilm Permas J Ilm STIKES Kendal*. 2021;11(4):719-728.
- [18]. Nanda Nur Illah M. Analisis pengaruh komorbid, usia, dan jenis kelamin terhadap meningkatnya angka kematian pada masa pandemi COVID-19 *J Sos Sains*. 2021;1(10):1228-1233. doi:10.36418/sosains.v1i10.232
- [19]. Cibro AAL, Skripsiana NS, Muthmainah N, Heriyani F, Zaitun N. Gambaran karakteristik dan penyakit komorbid pada pasien konfirmasi COVID-19 di RSUD ulin banjarmasin tahun 2020. *Homeostasis*. 2022;5(1):11-18.
- [20]. Duhri AP, Jabbar R, Yunus N. Karakteristik pasien konfirmasi COVID-19 di RSUD Lamadukkelleng kabupaten wajo (tinjauan pasien periode maret- september 2020). *Media Kesehat Politek Kesehat Makassar*.

- 2020;15(2):319.
doi:10.32382/medkes.v15i2.1789
- [21]. Ichsan MN, Kusadhiani I. HUBUNGAN KOMORBID DENGAN DURASI PERAWATAN PASIEN COVID-19 PADA RS BAYANGKARA DAN RS TK. II PROF. DR. JA. LATUMETEN DI KOTA AMBON TAHUN 2020. 2022;15(April).
- [22]. Hidayani WR. Faktor faktor risiko yang berhubungan dengan COVID 19: literature review. *J Untuk Masy Sehat*. 2020;4(2):120-134. <http://ejournal.urindo.ac.id/index.php/ukmas/article/view/1015/696>
- [23]. Safarini B, Arif M, Pertiwi D, Puji S, Wijaya R, Yuliyanti S. Gambaran klinis , laboratorium , tingkat keparahan pasien covid-19 di rsisa semarang. *Bangladesh J Med Sci Ed*. 2021;01.
- [24]. Vani AT, Rustam R, Amran R, Dewi NP, Ulfa F. Prevalensi pasien COVID- 19 dengan penyakit komorbid di semen padang hospital tahun 2020. *Nusant Hasana J*. 2022;1(11):47-58.
- [25]. Diyono BK. Faktor Comorbid Covid- 19 di Indonesia Scopyng Review. *J Ilmu Kesehatan*. 2021;9(1):51-59.
- [26]. Apin A. Panua, Ricky Zainuddin, Ekayanti Hafidah Ahmad FS. Faktor risiko terjadinya COVID-19 pada penderita diabetes melitus tipe 2. *JIKSH*. 2021;10:624-634. doi:10.35816/jiskh.v10i2.668
- [27]. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- [28]. Shobri A rahma herviastuti. Laporan kasus : kejadian hipoglikemia pada pasien covid-19 dengan komorbid diabetes melitus selama menjalani isolasi mandiri. *Pros Semin Nas keperawatan Univ muhammadiyah surakarta*. Published online 2021:19-27.
- [29]. Hartono H, Yusuf Y. Tinjauan molekuler dan epidemiologi mutasi pada virus SARS-CoV-2. *Bionature*. 2021;22(1):43-49. doi:10.35580/bionature.v22i1.22379
- [30]. Sulistyowati AD, Permatasari D, Pramono C, Oktaviasari A. Hubungan komorbiditas dengan kesembuhan pasien COVID-19. 2022;1(2).
- [31]. Alkautsar A. Hubungan penyakit komorbid dengan tingkat keparahan pasien COVID-19. *J Med Utama*. 2021;03(01):402-406.
- [32]. Stuart J McGurnaghan, Amanda Weir, Jen Bishop, Sharon Kennedy, Luke A K Blackbourn, David A McAllister, Sharon Hutchinson, Thomas M Caparrotta et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. 2020;(January):19-21.
- [33]. Anggraini, D. (2020). Risk Factors of Cardiovascular Disease in Elderly in Guguak Kabupaten 50 Kota, West Sumatera, Indonesia. *Human Care Journal*, 5(1), 348-351.
- [34]. Anggraini, D., Yaswir, R., Lillah, L., & Husni, H. (2018). Correlation of Advanced Glycation End Products with Urinary Albumin Creatinin Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 23(2), 107-110.
- [35]. Oktaviani HP, Yulyani V, Wulandari M, Prasetya T. Hubungan diabetes melitus dan hipertensi pada pasien suspek COVID-19 gejala ringan- sedang di RSUD DR. H. abdul moeloek provinsi lampung tahun 2020. *J Formil (Forum Ilmiah) Kesmas Respati*. 2021;6(2):145. doi:10.35842/formil.v6i2.357