

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

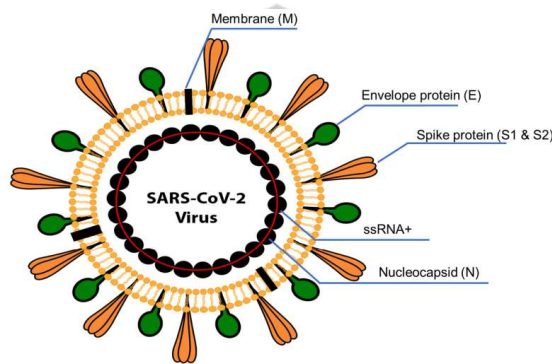
2.1 COVID-19

2.1.1 Definisi

Coronavirus Disease of 2019 (COVID-19) (nama yang diberikan oleh WHO pada tanggal 11 Februari) merupakan suatu penyakit pernafasan menular yang disebabkan oleh *novel coronavirus* 2019 (nCoV-2019) tipe SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*). (Putra et al., 2024). Virus corona adalah virus RNA positif-sense yang tidak tersegmentasi, termasuk dalam famili Coronaviridae dan ordo Nidovirales dan tersebar luas pada manusia dan mamalia lainnya (Huang et al., 2020). Dalam hal susunan genetik, coronavirus memiliki selimut, tidak bersegmen, memiliki rantai tunggal, virus RNA positif (+ ssRNA) yang mengandung RNA yang sangat besar (sekitar 26-32 kilobase) dikelilingi oleh nukleokapsid simetris (Song et al., 2019).

Genom SARS-CoV-2 terdiri dari sekitar 29.903 nukleotida dengan setidaknya 10 bingkai pembacaan terbuka (ORF) yang mengkode 29 protein, termasuk 16 protein nonstruktural (NSP), 4 protein struktural (SP), dan 9 protein aksesori (Bai, Zhong and Gao, 2022; Wu et al., 2022). 20 kilobase pertama di hilir dari ujung 5' mengkodekan ORF 1a dan ab, yang menyandikan protein nonstruktural, dengan 10 kilobase terakhir mengkode protein struktural (Nelson et al., 2020; Yadav et al., 2021). Struktur virus termasuk protein nukleokapsid (N) dikelilingi oleh amplop yang terdiri dari protein membran (M), protein *spike* (S), dan protein *envelope* (E) (Andre et al., 2023). Mungkin fitur terpenting dari coronavirus adalah glikoprotein

lonjakan glikosilasi berat (S, sekitar 150 kDa), yang terletak di permukaan yang mendorong masuknya seluler (Papanikolaou et al., 2022; Wang et al., 2020). SARS-CoV-2 menggunakan RNA polimerase (RdRp) yang bergantung pada RNA yang terdiri dari NSP 7, NSP8, dan NSP12 untuk mereplikasi genomnya, yang telah menjadi target beberapa terapi antivirus (Hillen *et al.*, 2020).



Andre et al. (2023)

Gambar 2.1
Virus SARS-CoV-2

2.1.2 Varian COVID-19

2.1.2.1 Varian Delta (B.1.617)

Varian Delta SARS-CoV-2 atau B.1.617.2 merupakan mutan keempat dari virus COVID-19 yang ditetapkan oleh WHO sebagai *Variant of Concern* (VoC) karena penularannya yang efektif dan masa inkubasinya yang singkat. Varian ini pertama kali ditemukan di India pada Oktober 2020. (Putra et al., 2024). Varian Delta telah menyebar ke 74 negara/wilayah di seluruh dunia, termasuk Indonesia. (Santoso, 2022).

Varian Delta lebih berbahaya dan menular daripada virus asli, bahkan dapat menyebabkan tingkat keparahan yang lebih serius dan dengan cepat mendominasi

varian yang beredar di Indonesia yang mana surveilans genom menunjukkan bahwa Delta telah menjadi varian utama pada awal Mei 2021 (Putra et al., 2024). Lonjakan varian Delta ini diikuti dengan lonjakan kasus dan kematian COVID-19 yang mencapai angka puncaknya pada Juli 2021, termasuk Jakarta (Dyer, 2021).

Gejala varian Delta COVID-19 berbeda untuk setiap orang mulai dari ringan hingga parah. Beberapa orang yang dites positif varian Delta COVID-19 tidak memiliki gejala apa pun, tetapi sebagian besar lainnya mengalami keluhan yang memburuk dalam waktu 3-4 hari. Gejala yang mungkin terjadi saat terpapar varian COVID-19 Delta adalah demam, pilek, sakit kepala, dan sakit tenggorokan dan tanda-tanda generik COVID-19 lainnya, seperti batuk, sesak napas, kelelahan, anosmia, nyeri otot, dan gangguan pencernaan (Santoso, 2022).

2.1.2.2 Varian Omicron (B.1.1.529)

Varian Omicron SARS-CoV-2 atau B.1.1.529 terdeteksi pada sebuah sampel di Botswana, Afrika Selatan tanggal 11 November 2021, kemudian dilaporkan pertama kali pada 24 November 2021 dan WHO menjadikan varian ini sebagai VoC pada 26 November 2021 menggantikan varian delta sebagai varian utama di seluruh dunia (World Health Organization, 2021). Varian ini memiliki tingkat penularan yang lebih tinggi, namun tingkat keparahan penyakit yang lebih rendah (Gunadi *et al.*, 2023). Bukti tingkat keparahan dan kematian penyakit yang lebih rendah sebagian besar berasal dari negara-negara berpendapatan tinggi di Amerika Utara dan Eropa. Hal ini disebabkan oleh perbedaan patogenesis, penghindaran kekebalan tubuh, dan perbaikan pengobatan (Karuniawati *et al.*, 2024).

Varian Omicron diklasifikasikan sebagai VoC hanya dalam dua hari setelah terdeteksi dan diidentifikasi (26 November 2021) oleh WHO karena mengalami mutasi multipel, terdapat fenomena pelarian kekebalan (*escape immune*), dan diperkirakan memiliki daya transmisi lebih cepat daripada varian Delta sehingga cepat menyebar. Ciri khas dari varian Omicron yang terdeteksi *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) yaitu tidak terdeteksinya virus pada gene target S (S Gene target failure). Sebuah studi dalam penelitian Susilo et al tahun 2020 yang menggunakan metode pemodelan komputasi dan biomekanik menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih tinggi antara Omicron dan reseptor ACE2 dibandingkan dengan varian Delta yang berdampak pada penurunan efektivitas vaksin. Mutasi pada domain pengikatan reseptor ACE2 menurunkan efektivitas antibodi penetralisir yang ada pada penyintas dan orang yang telah divaksin, namun diprediksi tidak akan menghilangkan efektivitas antibodi secara total. Di Indonesia, lonjakan kasus COVID-19 akibat varian Omicron terjadi pada akhir Januari hingga Februari 2022 dan menjadi VoC yang paling sering terdeteksi dibandingkan dengan varian (Gunadi *et al.*, 2023).

2.1.3 Epidemiologi

COVID-19 pertama kali diidentifikasi di Wuhan, Hubei, Tiongkok, dengan gambaran klinis yang sangat mirip dengan pneumonia akibat virus pada akhir tahun 2019, lebih tepatnya pada 31 Desember 2019. Lima bulan kemudian, lebih dari enam juta kasus telah teridentifikasi di 215 negara. Pada 11 Maret 2020, WHO mengolongkan wabah COVID-19 sebagai pandemi. Tingkat kematian akibat

kasus yang dilaporkan di berbagai negara, wilayah dan kelompok umur sangat bervariasi, berkisar antara 0,5% hingga 10% (Izcovich *et al.*, 2020).

Infeksi virus corona pada manusia sebagian besar bersifat ringan, epidemi dari dua betacoronavirus, yaitu SARS-CoV dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) menyebabkan tingkat kematian sebesar 10% untuk SARS-CoV dan 37% untuk MERS-CoV (Huang *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 adalah coronavirus ketujuh yang menginfeksi manusia dan paling banyak menyebabkan pandemi COVID-19. SARS-CoV-2 telah menyebabkan lebih dari 200 juta infeksi dan sekitar 6 juta kematian di seluruh dunia. World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa lebih dari 90% kematian akibat COVID-19 dialami oleh pasien dewasa berusia di atas 60 tahun. Berdasarkan data studi epidemiologi yang diterbitkan di beberapa negara Eropa, risiko kematian akibat SARS-CoV-2 pasien berusia >65 tahun 15-100 kali lebih tinggi dibandingkan <65 tahun (Putra *et al.*, 2024). Di Amerika Serikat, jumlah kasus mencapai 9 Juta orang dengan total kematian hingga 350 ribu kematian, disusul Eropa dan Asia Tenggara dengan jumlah kasus 2-3 juta orang dan kematian mencapai 40 ribu orang di Asia Tenggara serta 200 ribu orang di (Lestari and Ichsan, 2021).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Karuniawati *et al.*, per tanggal 4 Oktober 2023, COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 telah mengakibatkan hampir 7 juta kematian yang dilaporkan di seluruh dunia. *Variant of Concern* SARS-CoV-2 secara berturut-turut telah mendorong gelombang epidemi di seluruh dunia dengan perbedaan dalam penularan dan tingkat keparahan penyakit.

Indonesia yang memiliki populasi terbesar keempat di dunia (275 juta) melaporkan 6,8 juta jumlah kasus COVID-19 dan 161.811 kematian di Asia Tenggara (per 8 Juni 2023) melalui tiga gelombang besar, yaitu B.1.466.2 (pra-delta), delta (B.1.617.2, AY.23, dan AY.24) dan omicron (B.1.1.529), serta dua gelombang kecil, yaitu subvarian omicron BA.4/BA.5 dan XBB (Karuniawati *et al.*, 2024).

Pandemi COVID-19 di Indonesia dimulai dari bulan Maret 2020 dan terus terdapat penambahan jumlah kasus dan kematian yang konstan akibat COVID-19. Faktor-faktor risiko yang ditemukan memengaruhi mortalitas pasien konfirmasi positif COVID-19 di Jakarta Timur dalam studi ini adalah jenis kelamin laki-laki, usia ≥ 60 tahun, adanya gejala saluran pernapasan, adanya gejala luar saluran pernapasan, riwayat komorbid hipertensi dan GGK (Siregar *et al.*, 2024) Data tahun 2020 menunjukkan bahwa hipertensi menjadi komorbid dengan jumlah kasus terbanyak pada pasien COVID-19 di Indonesia. Diabetes melitus menempati posisi kedua sebagai komorbid terbanyak pada pasien COVID-19 di Indonesia. (Siregar *et al.*, 2024).

Gelombang Pra-Delta ditetapkan pada bulan Januari hingga Mei 2021, sedangkan gelombang Delta ditetapkan pada bulan Juni hingga Agustus 2021. (A. C. Putra *et al.*, 2024). Dalam lima bulan pertama tahun 2021 (Januari hingga Mei), terdapat 736 pasien COVID-19, dengan penambahan 721 pasien hanya dalam waktu tiga bulan (Juni hingga Agustus) yang bertepatan dengan meningkatnya prevalensi COVID-19 Delta. Studi perbandingan menunjukkan perbedaan

demografis yang signifikan antara gelombang pra-Delta (Januari hingga Mei) dan gelombang Delta (Juni hingga Agustus) (Putra et al., 2024).

Tingkat kematian selama gelombang pra-Delta dan Delta masing-masing sebesar 7,2% dan 11,9%. Risiko kematian lebih tinggi pada gelombang Delta pada individu dengan usia lanjut (>60 tahun) atau memiliki komorbid multipel. Komorbid yang paling umum dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi pada gelombang Delta adalah hipertensi, diabetes, obesitas, penyakit ginjal kronis, dan geriatri (Putra et al., 2024).

Usia pasien yang meninggal pada gelombang Delta (57 tahun) lebih muda dibandingkan gelombang sebelumnya (60 tahun) namun tidak mencapai signifikansi statistik. Jumlah kematian akibat masing-masing penyebab seperti sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), serangan jantung, dan tromboemboli/koagulopati juga serupa satu sama lain, hanya saja insiden sepsis selama gelombang Delta lebih sedikit. Sebagian besar pasien yang meninggal tidak divaksinasi seperti yang ditunjukkan pada gelombang pra-Delta (98%) dan gelombang Delta (90,6%) (Putra et al., 2024).

Kasus COVID-19 di Indonesia mengalami dua kali peningkatan tajam, satu dari Juni hingga September 2021 karena varian Delta (gelombang kedua) dan satu lagi pada Februari 2022 karena varian Omicron (gelombang ketiga) (Novarisa, Helda and Mulyadi, 2023). Jumlah kematian akibat COVID-19 sebesar 42.443 (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2021) dengan kematian tertinggi terjadi pada Desember 2020 (gelombang pertama) dan Juni-Juli 2021 (gelombang kedua). Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan RI per 29 April 2023, terdapat

6.773.146 kasus terkonfirmasi dan 161.272 kematian (2,38%) akibat COVID-19 (Novarisa, Helda and Mulyadi, 2023).

2.1.4 Patofisiologi

Virus corona tersusun atas empat protein struktural, yaitu protein spike (S), membran (M), nukleokapsid (N), dan envelope (E). Protein S berperan besar dalam perlekatan virus pada reseptor sel inang di membran sel dan masuk ke dalam sel inang melalui subunit S1 dan S2-nya (Satarker and Nampoothiri, 2020). Reseptor permukaan sel inang untuk SARS-CoV dan SARS-CoV-2 adalah *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2), sedangkan reseptor untuk MERS-CoV adalah dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (Roy *et al.*, 2023).

Mayoritas coronavirus menggunakan peptidase protein seperti *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) sebagai reseptor untuk berikatan dengan sel inang, dan dalam kasus SARS-CoV-2, pengikatan terjadi melalui protein S. Protein S dari SARS-CoV-2 dibelah menjadi subunit S1 (N-terminal) dan S2 (C-terminal) oleh protease sel inang. Subunit S1 berperan sebagai domain pengikat reseptor utama (RBD) dan mengenali dan mengikat reseptor permukaan sel inang. Domain S1 C-terminal (CTD) membentuk kompleks dengan ACE2 manusia, sedangkan domain S2 terlibat dalam mekanisme fusi antara membran sel inang dan virus (Wang *et al.*, 2020).

Reseptor ACE-2 diekspresikan terutama di saluran pernapasan bagian atas (sel epitel alveolar tipe I dan II), sel endotel, epitel tubulus ginjal, jantung, enterosit, dan pankreas (Bhattarai, Pawnikar and Miao, 2021). Adanya protease cathepsin-L dan alkalinitas dalam endosom memicu pelepasan genom virus ke dalam sitosol (Bosch,

Bartelink and Rottier, 2008). Virus ini kemudian bereplikasi di sel target dan membentuk virion dewasa. Sel yang mengandung virion matang akhirnya mengalami apoptosis dan mengaktifkan sitokin proinflamasi (Amara and Mercer, 2015). Selanjutnya, sel T Helper (Th1) mengatur aktivitas antigen dan pertahanan tubuh terhadap patogen dengan memproduksi interferon-gamma (IFN γ). Sel Th17 mendorong makrofag dan memobilisasi neutrofil dengan memproduksi interleukin (IL) seperti interleukin-17 (IL-17), IL-21, dan IL-22. Selanjutnya, limfosit seperti sel T CD3, CD4, dan CD8 mengalami apoptosis akibat infeksi sel imun dan menyebabkan limfositopenia (Azkur *et al.*, 2020). Di sisi lain, terdapat sekresi sitokin inflamasi yang sangat tinggi seperti IL-6 dan faktor nekrosis tumor (TNF), kemokin CXC-chemokine ligand 10 (CXCL10), dan CC-chemokine ligand 2 (CCL2) yang terakumulasi dan menyebabkan “badai sitokin” yang justru malah menyebabkan penghambatan imunitas bawaan (Charlton and Lafferty, 1995). Badai sitokin juga menyebabkan hiperinflamasi yang memicu induksi endotel HA-synthase-2 (HAS2) pada sel epitel alveolar (tipe 2), dan fibroblas serta mempercepat sintesis hyaluronan (HA), yang berikatan dengan air hingga 1000 kali berat molekulnya sehingga menyebabkan penumpukan cairan di sekitar sel epitel alveolar (Bell *et al.*, 2019; Xu and Zia, 2020). Akibatnya, pertukaran oksigen dan karbon dioksida terganggu dan menyebabkan hipoksia di paru-paru dan organ lain yang dapat berujung pada kegagalan multi-organ dan kematian.

2.1.5 Kriteria Diagnosis

Diagnosis infeksi COVID-19 didasarkan pada riwayat kontak dan perjalanan yang terperinci serta pengujian laboratorium yang tepat dengan menggunakan

metode molekuler, serologi, dan kultur virus. Metode diagnostik yang paling umum adalah metode molekuler seperti RT-PCR atau PCR yang dilakukan langsung pada saat pemeriksaan dan dibuat menggunakan RNA dari sampel pernapasan seperti usapan orofaring, dahak, aspirasi nasofaring, aspirasi trakea dalam, atau lavage bronkoalveolar. Sampel saluran pernapasan bagian bawah dapat memberikan viral load dan fraksi genom yang jauh lebih tinggi dibandingkan sampel saluran pernapasan bagian atas. Teknik-teknik ini bermanfaat dalam mengevaluasi hasil dengan cepat, menunjukkan struktur genom dan viral load.

2.1.6 Manifestasi Klinis

Pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 dapat mengalami berbagai manifestasi klinis, dari tanpa gejala hingga penyakit kritis. Secara umum, manifestasi klinis COVID-19 dapat dikelompokkan ke dalam kategori keparahan penyakit seperti berikut (National Institutes of Health, 2024):

1. Infeksi asimtomatik atau presimtomatik: Individu yang dites positif SARS-CoV-2 menggunakan tes virologis (tes amplifikasi asam nukleat [NAAT] atau tes antigen) tetapi tidak memiliki gejala yang konsisten dengan COVID-19.
2. Derajat ringan: Individu yang memiliki salah satu dari berbagai tanda dan gejala COVID-19 (misalnya, demam, batuk, sakit tenggorokan, malaise, sakit kepala, nyeri otot, mual, muntah, diare, kehilangan rasa dan bau) tetapi tidak memiliki sesak napas, dispnea, atau pencitraan dada abnormal.
3. Derajat sedang: Individu yang menunjukkan bukti penyakit pernapasan bawah selama penilaian klinis atau pencitraan dan yang memiliki saturasi oksigen

diukur dengan oksimetri nadi (SpO_2) $\geq 94\%$ pada udara ruangan di permukaan laut.

4. Derajat parah: Individu yang memiliki $SpO_2 < 94\%$ pada udara ruangan di permukaan laut, rasio tekanan parsial arteri oksigen terhadap fraksi oksigen inspirasi (PaO_2/FiO_2) < 300 mm Hg, laju pernapasan > 30 napas / menit, atau infiltrat paru-paru $> 50\%$.
5. Derajat kritis: Individu yang mengalami gagal napas, syok septik, atau disfungsi organ multipel.

2.1.7 Prognosis

SARS-CoV-2 dapat menyerang siapa saja dan mengakibatkan gejala atau tingkat keseriusan yang berbeda-beda, namun individu yang berusia di atas 60 tahun dengan komorbid seperti diabetes, penyakit pernapasan kronis, dan penyakit kardiovaskular berisiko lebih tinggi terkena infeksi (Siregar *et al.*, 2024).

Penelitian yang dilakukan Siregar (2024) pada awal pandemi COVID-19 menunjukkan bahwa obesitas menjadi salah satu faktor komorbid tertinggi pada pasien COVID-19. Pasien COVID-19 dengan obesitas memiliki risiko lebih tinggi terhadap diabetes melitus tipe 2, penyakit kardiovaskular, dan gagal ginjal. Sedangkan menurut Drew & Adismita dalam penelitian Siregar *et al.* tahun 2024 menyatakan bahwa populasi dengan hipertensi cenderung memiliki jumlah reseptor ACE2 yang lebih tinggi sehingga menyebabkan virus korona lebih mudah terdiseminasi dalam tubuh. Gejala saluran pernapasan seperti batuk, pilek, sesak atau nyeri tenggorokan meningkatkan risiko pasien positif COVID-19. Gejala

diluar saluran pernapasan seperti demam, sakit kepala, rasa lemah, nyeri otot, mual muntah, nyeri perut dan diare juga meningkatkan risiko mortalitas.

Berdasarkan *systematic review* yang dilakukan Izcovich (2020) menyatakan bahwa secara keseluruhan, didapatkan faktor risiko keparahan atau kematian COVID-19 yang tinggi pada pasien usia lanjut dan pasien dengan kondisi medis sebelumnya/komorbid termasuk Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) dan penyakit kardiovaskuler. Pasien yang memiliki tanda dan gejala klinis yang mengindikasikan adanya kegagalan nafas atau biomarker laboratorium yang menunjukkan adanya inflamasi atau kerusakan organ juga berisiko lebih tinggi untuk terkena severe COVID-19 atau kematian.

Kondisi komorbiditas seperti diabetes mellitus, penyakit pernafasan, kardiovaskular dan ginjal, serta obesitas, dan kelompok usia yang lebih tua diketahui berhubungan positif dengan prognosis yang buruk di antara pasien COVID-19. Penelitian lain menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan diabetes memiliki prognosis klinis yang lebih buruk, memiliki risiko komplikasi yang lebih tinggi, seperti gagal napas dan cedera jantung akut, serta memiliki masa hidup yang lebih pendek secara keseluruhan dibandingkan pasien non-diabetes (Acharya *et al.*, 2020).

Studi meta-analisis menunjukkan bahwa komorbid yang paling umum pada pasien COVID-19 adalah hipertensi (17%), diabetes melitus (8%), dan penyakit kardiovaskular (5%). Sebuah penelitian di Surabaya melaporkan bahwa pria, usia tua, diabetes komorbid, dan hipertensi merupakan faktor risiko kematian pada COVID-19. Probabilitas kelangsungan hidup laki-laki dilaporkan lebih tinggi

dibandingkan perempuan, masing-masing sebesar 49% dan 33% (Putra et al., 2024).

2.2 Diabetes Melitus

2.2.1 Definisi

Diabetes melitus diambil dari bahasa Yunani *diabetes* yang berarti menyalurkan – melewati dan dari bahasa Latin *melitus* yang berarti manis. Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah secara berlebihan dan menyebabkan kerusakan pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf (Galicia-Garcia et al., 2020).

DM memiliki beberapa kategori, antara lain tipe 1, tipe 2, *maturity-onset diabetes of the young* (MODY), diabetes gestasional, diabetes neonatal, dan penyebab sekunder akibat endokrinopati, penggunaan steroid, dll. Subtipe utama DM adalah diabetes melitus tipe 1 (DMT1) yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin akibat rusaknya sel beta di pankreas karena proses autoimun, dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang ditandai dengan berkurangnya sekresi insulin oleh sel β pankreas, resistensi insulin jaringan serta respons sekresi insulin yang tidak memadai (Sapra and Bhandari, 2023).

2.2.2 Epidemiologi

Secara global, DM diderita oleh 1 dari 11 orang dewasa dan sembilan puluh persennya menderita DMT2. DMT1 terjadi pada anak-anak atau remaja, sedangkan DMT2 diperkirakan menyerang orang dewasa paruh baya dan lanjut usia yang mengalami hiperglikemia berkepanjangan akibat gaya hidup dan pilihan pola makan yang buruk (Sapra and Bhandari, 2023)

DMT1 muncul secara bertahap sejak lahir dan mencapai puncaknya pada usia 4 hingga 6 tahun serta usia 10 hingga 14 tahun, sekitar 45% terdiagnosis DMT1 sebelum usia sepuluh tahun. Angka kejadian pada usia di bawah 20 tahun kurang lebih 2,3 per 1000 penduduk. Pada beberapa populasi, contohnya laki-laki Eropa yang berusia di atas 13 tahun lebih mungkin terkena DMT1 dibandingkan perempuan dengan rasio 3:2. Angka kejadian DMT1 di Eropa, Australia, dan Timur Tengah meningkat sebesar 2% hingga 5% setiap tahunnya (Sapra and Bhandari, 2023). DMT2 menurut International Diabetes Federation (IDF), pada tahun 2019 menyebabkan 4,2 juta kematian; Dan 463 juta orang dewasa berusia antara 20 dan 79 tahun hidup dengan DM, jumlah ini diperkirakan akan meningkat hingga 700 juta pada tahun 2045. (Galicia-Garcia *et al.*, 2020) Di seluruh dunia, sekitar seperempat orang dewasa yang mengidap COVID-19 parah mempunyai penyakit DM yang sudah ada sebelumnya, jauh lebih besar dibandingkan prevalensi global yang <10%.⁴ Selain itu, DM yang sudah ada sebelumnya dikaitkan dengan hampir dua kali lipat risiko kematian akibat COVID-19 yang parah dalam analisis meta internasional (Plummer *et al.*, 2023).

Di Indonesia, pasien DM mencapai 8,5 juta orang pada tahun 2013. (Hardianto, 2020). Pada tahun 2015, Indonesia menduduki peringkat ketujuh dunia dengan prevalensi DM yang tinggi yaitu 10 juta kasus setelah China, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia, dan Meksiko (IDF, 2015). Prevalensi DM di Indonesia pada penduduk usia ≥ 15 tahun adalah 10,90% (Soelistijo, 2021).

Penderita DM di Jawa Timur diperkirakan sebesar 863.686 dari penduduk usia 15 tahun ke atas. Pelayanan Kesehatan Penderita DM di FKTP di 38 kabupaten/kota

seluruh Jawa Timur sudah mencapai 842.004 kasus (97,5% dari estimasi penderita DM yang ada). Data dari SIRS (Sistem Informasi Rumah Sakit) tahun 2022 menyebutkan bahwa jumlah DMT2 di Jawa Timur sebanyak 172.917 kasus, menduduki urutan kedua penyakit tidak menular terbanyak setelah hipertensi dengan 195.225 kasus (Dinas Kesehatan Jawa Timur, 2023).

2.2.3 Patofisiologi

DMT1 ditandai dengan rusaknya sel beta di pankreas yang pada umumnya diakibatkan oleh proses autoimun dan menyebabkan kerusakan total sel beta, sehingga insulin sangat rendah atau tidak terbentuk. DMT2 ditandai dengan adanya ketidakseimbangan antara kadar insulin dan sensitivitas insulin yang menyebabkan berkurangnya kemampuan fungsional insulin. Resistensi insulin bersifat multifaktorial tetapi umumnya akibat obesitas dan penuaan (Galicia-Garcia *et al.*, 2020; Sapra and Bhandari, 2023).

Pulau Langerhans pankreas memiliki dua subkelas sel endokrin utama yaitu sel beta yang mensekresi insulin dan sel alfa mensekresi glukagon. Sel beta dan alfa mengubah tingkat sekresi hormon berdasarkan kadar glukosa dalam darah. Kasus DM terjadi karena tidak adanya insulin dan/atau mengalami gangguan kerja (resistensi insulin) yang menyebabkan hiperglikemia (Sapra and Bhandari, 2023)

Latar belakang genetik untuk kedua jenis DM sangat penting sebagai faktor risiko. Polimorfisme diketahui mempengaruhi risiko DMT1, termasuk kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) dan antigen leukosit manusia (HLA). (Sapra and Bhandari, 2023). DMT2 memiliki profil keturunan yang lebih kuat dibandingkan DMT1 karena mayoritas pasien dengan DMT2 memiliki setidaknya satu orangtua

dengan DMT2. Kembar monozigot dengan satu kembaran yang terkena memiliki kemungkinan 90% kembar lainnya terkena DMT2 dalam hidupnya. Gen-gen polimorfisme mengkode protein yang terlibat dalam berbagai jalur yang menyebabkan DM, termasuk perkembangan pankreas, sintesis, sekresi, dan perkembangan insulin, deposisi amiloid dalam sel beta, resistensi insulin, dan gangguan regulasi glukoneogenesis. Sebuah studi asosiasi genom (GWAS) menemukan lokus genetik untuk faktor transkripsi gen 7-like 2 (TCF7L2), yang meningkatkan risiko DMT2 termasuk NOTCH2, JAZF1, KCNQ1, dan WFS1 (Sapra and Bhandari, 2023).

2.2.4 Kriteria Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik seperti poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya atau terdapat keluhan lain seperti lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulva pada wanita (Soelistijo, 2021).

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma waktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau kritis hiperglikemia.
Atau
Pemeriksaan HbA1 $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP) dan Diabetes Control and Complications Trial Assay (DCCT) (B)

(Soelistijo, 2021)

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Diagnosis GDPT didapatkan jika hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam < 140 mg/dL. Diagnosis TGT jika hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL. Diagnosis prediabetes juga dapat ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4% (Soelistijo, 2021).

Tabel 2.2 Kadar Tes Laboratorium Darah Untuk Diagnosis DM dan Prediabetes.

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	$< 5,7$	70 – 99	70 - 139

(Soelistijo, 2021)

2.2.5 Peran DM dalam Prognosis COVID-19

DM merupakan salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia (Skyler, 2004). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penderita DM yang

terinfeksi Influenza A (H1N1), MERS-CoV, dan SARS-CoV menunjukkan gejala penyakit yang lebih parah dan meninggal dibandingkan dengan individu non-diabetes, sama halnya dengan penderita DM yang terinfeksi SARS-CoV-2 (Mazucanti and Egan, 2020; Singh and Khunti, 2020; Al-Sayyar *et al.*, 2022). Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan pelepasan glukokortikoid dan katekolamin sangat tinggi, yang dapat meningkatkan glukosa darah (Wang *et al.*, 2020).

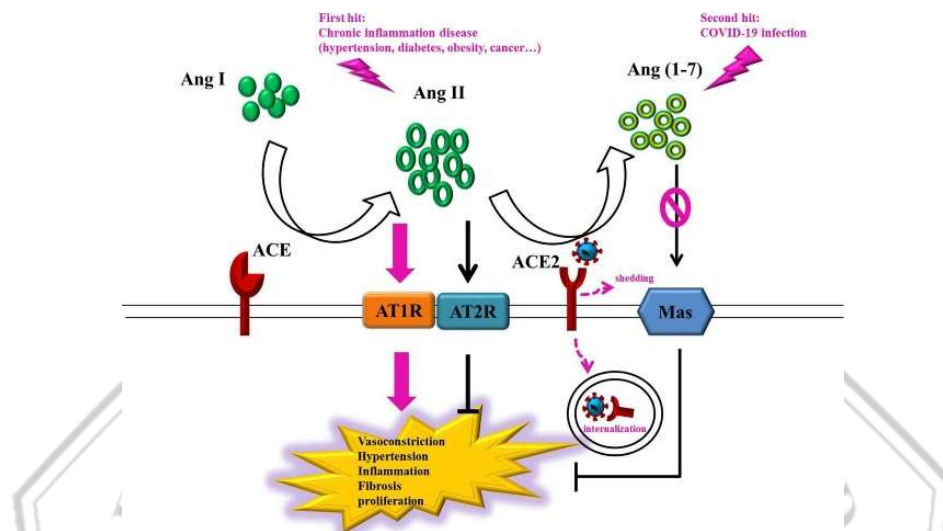
Tingkat keparahan COVID-19 jauh lebih tinggi pada pasien DM disebabkan oleh resistensi insulin, hiperglikemia yang mempromosikan sintesis sitokin pro-inflamasi dan *advanced glycation end products* (AGEs), stres oksidatif, produksi molekul adhesi yang memediasi peradangan jaringan, dan respons proinflamasi yang kuat (Tomás *et al.*, 2002; Tilg and Moschen, 2008; Nowotny *et al.*, 2015). Pasien DM mengalami reaksi hipersensitivitas tipe lambat tidak normal yang berkontribusi terhadap gangguan aktivasi, menghambat respons proliferasi limfosit terhadap berbagai rangsangan, serta merusak fungsi makrofag dan neutrofil (Berbudi *et al.*, 2019; Daryabor *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2024). Sel-sel epitel paru yang terpapar hiperglikemia meningkatkan infeksi dan replikasi virus, menunjukkan fungsi hiperglikemia dalam peningkatan infeksi virus *in vivo* (Collier *et al.*, 2008; Fiaschi-Taesch *et al.*, 2009). SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2 yang diekspresikan dalam sel pankreas, jaringan adiposa, dan usus (Li *et al.*, 2020). Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan perubahan metabolisme glukosa dan berkontribusi pada peningkatan keparahan COVID-19 (Dallavalasa *et al.*, 2023).

2.2.5.1 COVID-19 dan Sistem Renin-Angiotensin pada DM

Interaksi SARS-CoV-2 dengan ACE2 menyebabkan disregulasi respons tubuh terhadap infeksi virus (Guo *et al.*, 2020). Beberapa penelitian menunjukkan tingkat angiotensin II (Ang II) secara signifikan lebih tinggi pada individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 daripada individu sehat (Lumbers *et al.*, 2022). Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan menurunnya ACE2 jaringan dengan ketidakseimbangan RAS sistemik sehingga meningkatkan kerusakan multi-organ (Tseng, Yang and Lu, 2020). SARS-CoV berinteraksi dengan ACE2 melalui protein *spike* trimer SARS yang berikatan dengan kantong hidrofobik ACE2. SARS-CoV dan SARS-CoV-2 memiliki 380 perbedaan substitusi asam amino, yaitu pada lima dari enam asam amino penting dalam *receptor-binding domain* (RBD) dari protein *spike* virus (Wu *et al.*, 2020). SARS-CoV dan SARS-CoV-2 menginfeksi sel melalui kontak reseptor ACE2 inang, dengan afinitas pengikatan RBD SARS-CoV-2 yang jauh lebih tinggi (Gheblawi *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 dalam sel inang menginduksi kerusakan ACE2, yang meningkatkan Ang II yang bersifat vasokonstriktor dan mengurangi kadar Ang (1-7) yang bersifat vasodilator pembuluh darah, dengan peningkatan fungsi pro-inflamasi relatif terhadap fungsi anti-inflamasi RAS (Tseng, Yang and Lu, 2020)

RAS-bloker pada penderita DM dapat memperburuk prognosis COVID-19 dengan meningkatkan ekspresi ACE2 yang berada di berbagai jaringan tubuh, termasuk saluran pernapasan atas, paru-paru, jantung, ginjal, dan lain-lain (Guo *et al.*, 2020) . Replikasi virus SARS-CoV-2 menyebabkan penyebaran virion dan memicu respons kekebalan yang menghasilkan interleukin, menginduksi apoptosis

limfosit, dan menghambat kekebalan bawaan, yang mengarah ke badai sitokin, hiperinflamasi, dan kegagalan multi-organ (Amara and Mercer, 2015; Xu and Zia, 2020).



(Tseng, Yang and Lu, 2020)

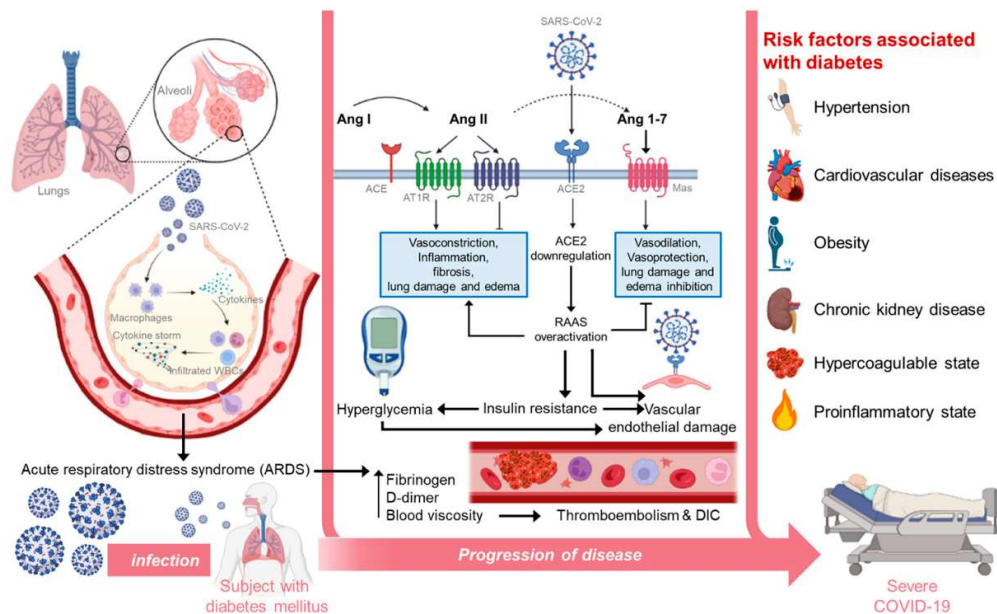
Gambar 2.2
Hubungan COVID-19 dan Sistem Renin-Angiotensin pada DM

2.2.5.2 COVID-19 dan Resistensi Insulin pada DM

Resistensi insulin memiliki dampak serius pada kesehatan pembuluh darah, jantung, otak, dan ginjal (Artunc *et al.*, 2016). COVID-19 menyebabkan resistensi insulin pada pasien yang mengakibatkan kelainan metabolisme kronis (Govender *et al.*, 2021). Resistensi insulin terjadi karena penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan ketidakmampuan pankreas untuk mensekresi insulin yang cukup untuk meregulasi glukosa darah secara fisiologis (Tam *et al.*, 2012; Davids *et al.*, 2020).

Infeksi SARS-CoV-2 menurunkan ekspresi ACE2 yang menyebabkan meningkatnya aktivitas Ang II dan resistensi insulin serta meningkatkan respons

imunologi yang dapat merusak sel β pankreas, sehingga mengganggu homeostasis glukosa darah dan dapat memicu DMT2 atau DMT1 (Yang *et al.*, 2010; Rubino *et al.*, 2020; Govender *et al.*, 2021).



(Dallavalasa *et al.*, 2023)

Gambar 2.3
Hubungan Infeksi SARS-CoV-2 dengan DM

2.2.5.3 COVID-19 dan Respon Inflamasi Termediasi pada DM

Pasien COVID-19 menunjukkan penurunan sel CD4 dan CD8 serta peningkatan sitokin pro-inflamasi. Kelompok pasien DM sering memiliki limfopenia dan hiperglikemia, dengan kadar nitrogen urea, mioglobin, D-dimer dan feritin yang tinggi. Pasien DM menunjukkan peningkatan mortalitas dan tingkat sitokin IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, dan TNF- α yang lebih tinggi, serta rasio sitokin Th1/Th2 yang berkurang dibandingkan dengan pasien non-DM. Jumlah limfosit T total perifer, sel T CD4⁺, sel T CD8⁺ dan sel NK secara nyata lebih rendah pada kasus diabetes dibandingkan pada kasus non-diabetes. Peningkatan sitokin, ketidakseimbangan

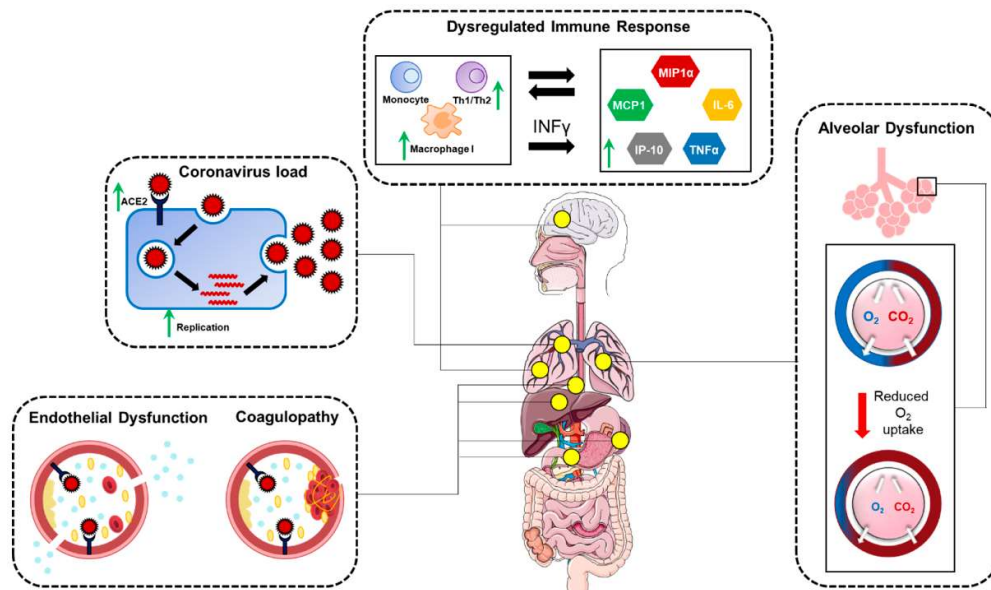
rasio sitokin Th1/Th2 dan berkurangnya jumlah perifer sel T CD8⁺ dan sel NK dapat berkontribusi pada mekanisme patogen kematian tinggi pasien COVID-19 dengan DMT2 (Han *et al.*, 2021).

Pasien DM dengan COVID-19 juga menunjukkan respons interferon antivirus yang abnormal, aktivasi Th1/Th17 yang lambat, dan peningkatan reaksi inflamasi (Muniyappa and Gubbi, 2020). COVID-19 ringan memicu respons pro-inflamasi dengan peningkatan sitokin dan protein IP10, yang menurunkan sensitivitas insulin. DM menekan fungsi kemotaksis neutrofil, fagositosis, dan pembunuhan mikroba intraseluler, menyebabkan keterlambatan aktivasi imunitas yang diperantarai sel Th1, gangguan pada imunitas adaptif, serta respons hiperinflamasi yang lambat (Dallavalasa *et al.*, 2023).

2.2.6 Mekanisme Peningkatan Kerentanan COVID-19 pada Pasien DM

DM adalah salah satu faktor risiko utama untuk banyak infeksi termasuk H1N1, influenza, dan MERS-CoV (Allard *et al.*, 2010; Kulcsar *et al.*, 2019; Marshall *et al.*, 2020). Komorbid seperti usia tua, riwayat genetik, jenis kelamin laki-laki, dan kondisi patologis yang mendasari, seperti penyakit paru-paru kronis, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan DM berkaitan dengan tingkat keparahan infeksi yang lebih besar (J. Wu *et al.*, 2020; Peric and Stulnig, 2020). Faktor-faktor yang bertanggung jawab atas peningkatan keparahan infeksi SARS-CoV-2 pada DM adalah afinitas tinggi terhadap pengikatan seluler dan masuknya virus, titer virus yang tinggi, peningkatan ekspresi ACE2, peningkatan regulasi furin, fungsi sel T relatif rendah sehingga pembersihan virus menjadi lebih rendah, kerentanan terhadap hiperinflamasi dan sindrom badai sitokin, komorbid seperti

Cardiovascular disease (CVD), Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), hipertensi, dan obesitas (Dallavalasa et al., 2023).



(Dallavalasa et al., 2023)

Gambar 2.4
Mekanisme Peningkatan Kerentanan COVID-19 pada Pasien DM

2.2.6.1 Viral Load COVID-19

Viral load adalah jumlah partikel virus dalam cairan tubuh atau sel yang penting untuk menilai penularan serta keparahan penyakit. SARS-CoV-2 dapat menyerang berbagai jaringan yang memiliki reseptor ACE2, seperti jantung, paru-paru, ginjal, pembuluh darah, usus kecil, dan meningkatkan *viral load* (Monteil et al., 2020). Obat-obatan yang umum digunakan oleh penderita DM, seperti agonis GLP-1, inhibitor ACE, statin, dan agen anti-hipertensi, juga dapat meningkatkan ekspresi ACE2 (Drucker, 2021). Pasien DM dengan kontrol glikemik yang baik dilaporkan memiliki risiko lebih rendah terhadap keparahan COVID-19 dibandingkan dengan yang tidak terkontrol (Predieri et al., 2020).

2.2.6.2 Respon Imun pada SARS-CoV-2

Pada pasien COVID-19, fungsi sel dendrit yang berperan penting dalam menjembatani kekebalan bawaan dan adaptif, hilang secara cepat sehingga memperlambat respons imun sel T dan kadar IFN-I/IFN-III yang rendah. Sel dendrit yang terinfeksi tidak menghasilkan sitokin antivirus atau menjadi matur untuk melakukan presentasi antigen dan mengaktifkan sel T. Penelitian pada *non-human primates* (NHP) menunjukkan bahwa monosit/makrofag mukosa mengisolasi virion SARS-CoV dalam vesikel intraseluler pada sel Langerhans yang terinfeksi kemudian bermigrasi ke tonsil dan/atau kelenjar getah bening. Pada jaringan limfoid, RNA dan protein virus pada monosit yang terinfeksi berdiferensiasi menjadi sel dendrit. Interaksi spatiotemporal SARS-CoV, monosit/makrofag, dan jaringan sel dendrit di jaringan mukosa memudahkan virus untuk lolos dari imunitas bawaan mukosa inang dan menyebar secara sistemik (Zhou et al., 2020).

Sistem kekebalan bawaan dan adaptif penting untuk membersihkan *viral load* (Dallavalasa et al., 2023). Penderita DM lebih rentan terhadap SARS-CoV-2 karena disregulasi respons imun, respons sitokin yang tidak normal, dan jumlah sel imun yang tidak teratur (Graves and Kayal, 2008). Keparahan COVID-19 pada penderita DM disebabkan oleh tertundanya respons interferon-gamma, keadaan hiperinflamasi yang berkepanjangan, jumlah sel CD4⁺ dan CD8⁺ yang lebih rendah (Revannavar et al., 2021). Penderita DM memiliki kelainan dalam sistem kekebalan bawaan yang mengganggu kemotaksis dan fagositosis, juga mengalami penurunan aktivitas sel NK, mempunyai makrofag M1 proinflamasi, serta ketidakseimbangan Th1/Th2 yang menyebabkan peradangan tingkat rendah, sehingga mengakibatkan

badai sitokin yang memperburuk COVID-19 pada penderita DM (Dallavalasa *et al.*, 2023).

2.2.6.3 Disfungsi Alveolar

Paru-paru pasien DM mengalami berbagai perubahan struktural, seperti peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan penurunan pertukaran gas yang menyebabkan peningkatan ventilasi mekanis selama COVID-19. Individu dengan DM menunjukkan lamina basal kapiler endotel dan epitel alveolar yang lebih tebal secara signifikan dibandingkan individu tanpa DM, sehingga mengalami gangguan fungsi pernapasan yang dapat memicu komplikasi paru akibat COVID-19 (Dallavalasa *et al.*, 2023).

2.2.6.4 Disfungsi Endotel

Sel endotel adalah penjaga yang melapisi lapisan terdalam pembuluh darah yang menjaga kesehatan mikro dan makro-vaskular dengan merasakan sinyal patogen/bahaya dan mengeluarkan molekul vasoaktif. Infeksi SARS-CoV-2 terutama memengaruhi sistem paru, tetapi akumulasi bukti menunjukkan bahwa infeksi ini juga memengaruhi pembuluh darah di sistem ekstrapulmoner secara langsung (melalui infeksi virus) atau tidak langsung (melalui badai sitokin), yang menyebabkan disfungsi endotel (endotelitis, endotelitis, dan endotelopati) dan cedera multi-organ. Bukti-bukti yang ada menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan beberapa kasus disfungsi endotel, termasuk berkurangnya bioavailabilitas oksida nitrat (NO), stres oksidatif, cedera endotel, gangguan glikokaliks / penghalang, hiperpermeabilitas, inflamasi / adhesi leukosit, penuaan, transisi endotel-ke-mesenkim (EndoMT), hiperkoagulasi, trombosis, dan banyak

lagi. Dengan demikian, COVID-19 dianggap sebagai penyakit (mikro) vaskular dan endotel. Relevansi translasi, beberapa kandidat obat yang bersifat protektif endotel telah terbukti memperbaiki manifestasi klinis pasien COVID-19 .

Virus memicu apoptosis yang berhubungan dengan peradangan dan kerusakan pembuluh darah. Infeksi virus seperti SARS-CoV, MERS, dan COVID-19 tidak hanya mempengaruhi paru-paru, tetapi juga irama kardiovaskular dan nefropati, yang menunjukkan bahwa virus ini dapat mengganggu sel-sel endotel pembuluh darah dan mempengaruhi berbagai organ.

Penelitian oleh Monteil (2020) menunjukkan bahwa COVID-19 dapat menginfeksi *human calvarial osteoblasts* (HCO) pembuluh darah. Varga (2020) menemukan sel inflamasi dan elemen virus dalam sel endotel orang yang terkena COVID-19 memicu peradangan endotel multi-organ, menyebabkan piroptosis dan cedera sel yang menyebabkan kematian sel.

Disfungsi endotel berkaitan dengan peradangan endotel, vasokonstriksi yang dapat menyebabkan edema jaringan, iskemia organ, dan keadaan pro-koagulan, serta lesi vaskular yang membuat penderita DM lebih rentan terhadap endotelitis organ. Pada penderita DM, disfungsi endotel dapat menyebabkan lesi paru dan badai sitokin. Perubahan kadar glikemik memicu produksi sitokin endotel dan molekul adhesi yang menyebabkan pelepasan leukosit di alveoli selama infeksi, sehingga mengganggu fungsi pernapasan dan menyebabkan kerusakan paru-paru (Dallavalasa *et al.*, 2023).

2.2.6.5 Koagulopati

Koagulopati merupakan kelainan yang umum terjadi pada pasien COVID-19. Kasus trombosis vena porta akut dengan hipotensi terkait sepsis yang dilaporkan di Italia didapatkan adanya peningkatan kadar vWF, D-dimer, fibrinogen, IL-6, dan protein C-reaktif. Gejala pasien dilaporkan membaik dengan cepat setelah antikoagulasi (Zhang, Tecson and McCullough, 2020). Penelitian lain menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang dirawat di ICU sering mengalami hiperkoagulasi, ditandai dengan peningkatan kadar D-dimer dan produk degradasi fibrin/fibrinogen, yang berbanding terbalik dengan kelangsungan hidup mereka. Hiperkoagulasi disebabkan oleh respons inflamasi yang meningkat, disebut sebagai "badai sitokin" terkait COVID-19 (Dallavalasa *et al.*, 2023).

Penderita DM memiliki respons inflamasi yang lebih kuat, membuat mereka lebih rentan terhadap gangguan koagulasi. Kondisi hiperglikemik selama inflamasi sistemik terjadi koagulasi dan hiperinsulinemia yang meningkat, sementara aktivitas fibrinolitik menurun, hal ini sesuai dengan penelitian oleh Stegenga (2008) (Dallavalasa *et al.*, 2023).

2.3 Meninggal Dunia

Semua makhluk hidup termasuk manusia mengalami siklus kehidupan, yaitu berawal dari proses pembuahan, kelahiran, kehidupan didunia, dan diakhiri dengan kematian. Kematian dianggap sebagai peristiwa luar biasa yang membatasi kehidupan manusia, dan dapat berpengaruh besar terhadap individu tersebut. Dari berbagai siklus kehidupan di atas, kematian merupakan salah satu yang masih mengandung misteri yang sangat besar (Senduk, Mallo and Tomuka, 2013).

Kematian dapat dibagi menjadi dua fase, yaitu *somatic death* (kematian somatik) dan *biological death* (kematian biologik). Kematian somatik merupakan fase kematian dimana tidak didapati tanda-tanda kehidupan lagi, seperti denyut jantung dan gerakan pernapasan, suhu badan menurun, dan tidak adanya aktivitas listrik otak pada rekaman *electroencephalogram* (EEG). Setelah dua jam, kematian somatik akan diikuti kematian biologik yang ditandai dengan kematian sel (Senduk, Mallo and Tomuka, 2013). IDI berpendapat bahwa manusia dinyatakan mati jika batang otak tidak berfungsi lagi.

Mati somatik (mati klinis) terjadi akibat terhentinya fungsi ketiga sistem penunjang kehidupan, yaitu susunan saraf pusat, sistem kardiovaskuler dan sistem pernapasan yang menetap. Secara klinis tidak ditemukannya refleks-refleks, EEG mendatar, nadi tak teraba, denyut jantung tidak terdengar, tidak ada gerak pernapasan, dan suara pernapasan tidak terdengar pada auskultasi (Senduk, Mallo and Tomuka, 2013).

Kematian atau mortalitas adalah salah satu dari tiga komponen proses demografi yang berpengaruh terhadap struktur penduduk. Tingkat mortalitas pendudukan di suatu daerah mempengaruhi pertumbuhan penduduk dan merupakan barometer dari tinggi rendahnya tingkat kesehatan masyarakat di daerah tersebut, juga berkaitan dengan masalah sosial, ekonomi, dan adat istiadat. Indikator kematian berguna untuk memonitor kinerja pemerintah pusat maupun lokal dalam peningkatan kesejahteraan masyarakat (Siregar *et al.*, 2024).