

**KARYA AKHIR**

**FAKTOR -FAKTOR PREDIKTOR KEGAGALAN TERAPI *HIGH FLOW*  
NASAL CANNULA PADA PASIEN SAKIT KRITIS DENGAN COVID-19  
DI UNIT PERAWATAN INTENSIF**

*Predictors of High Flow Nasal Cannula Therapy Failure in Critically Ill  
Patients with Covid-19 in Intensive Care Units*

**RIDWAN**

**C113216105**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**FAKTOR -FAKTOR PREDIKTOR KEGAGALAN TERAPI *HIGH FLOW*  
NASAL CANNULA PADA PASIEN SAKIT KRITIS DENGAN COVID-19  
DI UNIT PERAWATAN INTENSIF**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan Oleh:

**RIDWAN**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)**

**FAKTOR -FAKTOR PREDIKTOR KEGAGALAN TERAPI *HIGH FLOW*  
NASAL CANNULA PADA PASIEN SAKIT KRITIS DENGAN COVID-19  
DI UNIT PERAWATAN INTENSIF**

**Disusun dan diajukan oleh:**

**RIDWAN**

**Nomor Pokok: C113216105**

**Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan  
Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

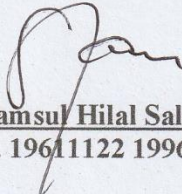
**Pada tanggal 21 Januari 2022**

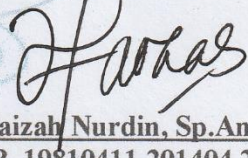
**Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan**

**Menyetujui :**

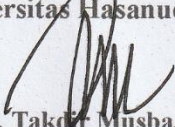
**Pembimbing Utama,**

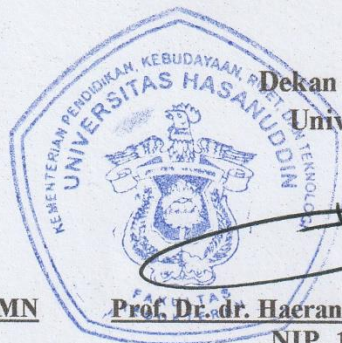
**Pembimbing Pendamping,**

  
**Dr. dr. Syamsul Hilal Salam, Sp.An-KIC**  
NIP. 19611122 199603 1 001

  
**dr. Haizah Nurdin, Sp.An-KIC**  
NIP. 19810411 201404 2 001

**Ketua Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin**

  
**Dr. dr. A.Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN**  
NIP. 19741031 200801 1 009



**Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin**  
  
**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK**  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ridwan  
No. Pokok : C113216105  
Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “Faktor -Faktor Prediktor Kegagalan Terapi *High Flow Nasal Cannula* Pada Pasien Sakit Kritis Dengan Covid-19 Di Unit Perawatan Intensif” adalah karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Januari 2022

Yang menyatakan,



**Ridwan**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul **“Faktor -Faktor Prediktor Kegagalan Terapi *High Flow Nasal Cannula* Pada Pasien Sakit Kritis Dengan Covid-19 Di Unit Perawatan Intensif”**.

Selama melaksanakan penelitian ini, banyak kendala yang peneliti hadapi, maupun kekurangan dan keterbatasan yang datangnya dari peneliti sebagai mahasiswa yang berada pada tahap belajar, namun semua kendala tersebut dapat teratasi berkat izin Allah SWT tentunya, dan dukungan doa serta bimbingan dari semua pihak yang mungkin tidak dapat peneliti sebutkan namanya secara keseluruhan. Adapun pihak – pihak tersebut antara lain adalah :

1. Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M. Si selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Ibu Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes., Sp.PD-KGH. Sp.GK. selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes. selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Bapak Dr. dr. Syamsul Hilal Salam, Sp.An-KIC selaku pembimbing I, Ibu dr. Haizah Nurdin, Sp.An-KIC selaku pembimbing II, dan Bapak Dr. dr. Alfian Zainuddin, M.KM selaku pembimbing statistik atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.

5. Bapak Prof. (Em) dr. A. Husni Tanra, Ph.D., Sp.An-KIC-KMN, Bapak Dr. dr. Faisal Muchtar, Sp.An-KIC dan Bapak dr. Ari Santri Palinrungi, M.Kes., Sp.An-KIC selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan. Seluruh keluarga; orang tua, mertua, istri dan anak-anakku yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
6. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.
7. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini jauh dari sempurna, untuk itu kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat peneliti harapkan untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Di samping itu peneliti juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi peneliti dan bagi nusa dan bangsa.

Makassar, Januari 2022

Peneliti

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN (TESIS).....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
ABSTRAK.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Hipotesis Penelitian.....	4
D. Tujuan Penelitian.....	4
E. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).....	6
B. Skor SOFA.....	13
C. Kadar Ferritin.....	16
D. C Reactive Protein (CRP).....	18
E. D-Dimer.....	19
F. Rasio Neutrofil Limfosit (RNL).....	22
G. Terapi Oksigen HFNC Pada COVID-19.....	23
BAB III KERANGKA TEORI.....	28
BAB IV KERANGKA KONSEP.....	29
BAB V METODOLOGI PENELITIAN.....	30

A. Desain Penelitian.....	30
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
C. Populasi Penelitian.....	30
D. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel.....	30
E. Perkiraan Besaran Sampel.....	30
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	31
G. Izin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik.....	31
H. Metode Kerja.....	31
I. Alur Penelitian.....	33
J. Identifikasi Variabel.....	34
K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	34
L. Pengolahan dan Analisis Data.....	36
M. Jadwal Penelitian.....	36
N. Personalia Penelitian.....	37
BAB VI HASIL PENELITIAN.....	38
A. Karakteristik Sampel Penelitian dengan Variabel Penelitian.....	38
B. Karakteristik Riwayat Penyakit Komorbid.....	39
C. Nilai Skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta C-Reactive Protein (CRP) pada kedua kelompok terapi HFNC.....	40 41
D. Karakteristik Kelompok Gagal Terapi HFNC berdasarkan ROX Index.....	41
E. Analisis Skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta C-Reactive Protein (CRP) pada kedua kelompok terapi HFNC.....	44
F. Prediktor Skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta C-Reactive Protein (CRP) terhadap kegagalan terapi HFNC.....	45
G. Cut off Point Skor SOFA dan RNL terhadap kegagalan terapi HFNC.....	46
BAB VII PEMBAHASAN.....	46



A. Karakteristik Sampel Penelitian dengan Variabel Penelitian.....	46
B. Analisis Skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta C-Reactive Protein (CRP) pada kedua kelompok terapi HFNC.....	47
a. Perbandingan Skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta C-Reactive Protein (CRP) pada kedua kelompok.....	51
b. Prediktor Kegagalan Terapi HFNC dan Nilai Cut Off pada Variabel yang Bermaknaompok terapi HFNC.....	51
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
A. Kesimpulan.....	53
B. Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA.....	55

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian dengan Variabel Penelitian.....	38
Tabel 2. Karakteristik Sampel Penelitian dengan Riwayat Penyakit Komorbid.....	39
Tabel 3. Skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta C-Reactive Protein (CRP) pada masing-masing kelompok.....	40
Tabel 4. Karakteristik Kelompok Gagal Terapi HFNC.....	41
Tabel 5. Perbandingan skor SOFA pada kedua kelompok.....	41
Tabel 6. Perbandingan kadar Ferritin pada kedua kelompok.....	42
Tabel 7. Perbandingan kadar Rasio Neutrofil dan Limfosit pada kedua kelompok.....	42
Tabel 8. Perbandingan kadar D-Dimer pada kedua kelompok.....	43
Tabel 9. Perbandingan kadar C-Reactive Protein pada kedua kelompok.....	43
Tabel 10. Hasil regresi logistik pada masing-masing kelompok variabel.....	44

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Coronavirus.....	7
Gambar 2. Replikasi Coronavirus SARS-CoV-2.....	8
Gambar 3. Komponen dari alat high-flow nasal cannula.....	25
Gambar 4. ROC Curve pada Skor SOFA dan RNL.....	45

## ABSTRACT

**RIDWAN.** *Predictors of High Flow Nasal Cannula Therapy Failure in Critically Ill Patients with Covid-19 in Intensive Care Units* (Supervised by **Syamsul Hilal Salam** and **Haizah Nurdin**)

The scoring system commonly uses in the Intensive Care Unit (ICU) to predict the outcome of High Flow Nasal Cannula (HFNC) therapy is the ROX Index. ROX Index is a score that has been validated with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and pneumonia. The ROX Index's reliability in predicting HFNC therapy failure is widely recognized, but other predictors that are more accurate and faster are still needed. The objective of this study is to determine SOFA scores, ferritin levels, Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), D-Dimer levels, and C-Reactive Protein (CRP) as predictors of HFNC therapy failure in critically ill patients with COVID-19 in the ICU. This was a retrospective case-control study by taking medical records of critically ill patients with COVID-19 who used HFNC therapy at the ICU Infection Center Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar. Data that met the criteria were tabulated using Microsoft Excel, analyzed using Statistical Product and Service Solutions (SPSS) for Window 25.0. The analysis was carried out in stages, including descriptive analysis, and bivariate analysis. Logistic regression analysis was also carried out to determine the ability of each variable as a predictor. The result show that there is a significant difference in SOFA scores (p value = 0.027), NLR parameter (p value = 0.014), and CRP levels (p value = 0.046) against the HFNC Therapy Success and HFNC Therapy Failure groups (p = 0.027). There is no significant difference in ferritin levels (p value = 0.747) and D-Dimer levels (p value = 0.251) against the two groups. The logistic regression test shows that what can be used as predictors are SOFA scores (p=0.017) and NLR (p=0.046), while other variables has p values > 0.05. SOFA Score and NLR can be used as predictors of HFNC therapy failure in critically ill patients with COVID-19 in the ICU.

**Keywords:** SOFA score, RNL, C-Reactive Protein, D-dimer, high flow nasal cannula



## ABSTRAK

**RIDWAN.** *Faktor-faktor Prediktor Kegagalan Terapi High Flow Nasal Cannula pada Pasien Sakit Kritis dengan Covid-19 di Unit Perawatan Intensif* (dibimbing oleh Syamsul Hilal Salam dan Haizah Nurdin).

Latar Belakang: Sistem penilaian yang dipakai dan lazim digunakan di *Intensive Care Unit* (ICU) untuk memprediksi *outcome* terapi *High Flow Nasal Cannula* (HFNC) adalah melalui ROX Index. Keandalan RON Index dalam memprediksi kegagalan terapi HFNC sudah diakui secara luas. namun masih diperlukan prediktor lain yang lebih akurat dan cepat. Penelitian ini bertujuan mengetahui skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), kadar ferritin, *Rasio Neutrofil Limfosit* (RNL), kadar D-dimer serta *C-Reactive Protein* (CRP) sebagai prediktor kegagalan terapi HFNC pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU. Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif *case control* dengan mengambil data rekam medis pasien sakit kritis dengan COVID-19 yang menggunakan terapi HFNC di ICU Infection Center RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar. Data yang memenuhi kriteria ditabulasi menggunakan Microsoft Excel, analisis menggunakan *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) for Windows 25.0. Analisis yang dilakukan meliputi analisis deskriptif, analisis bivariat (data diolah menggunakan T Test atau Mann Whitney U Test). Analisis regresi logistik untuk mengetahui kemampuan masing-masing variabel sebagai suatu prediktor. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna skor SOFA ( $p$  value = 0.027), parameter *Ratio Neutrofil Limfosit* ( $p$  value = 0.014), dan kadar C-Reactive Protein ( $p$  value = 0.046) terhadap kelompok Sukses Terapi HFNC dan Gagal Terapi HFNC ( $p$  value  $\geq$  0.027). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar ferritin ( $p$  value = 0.747) dan kadar D-dimer ( $p$  value = 0.251) terhadap kedua kelompok. Uji regresi logistik menunjukkan bahwa yang dapat digunakan sebagai prediktor adalah nilai Skor SOFA ( $p$  = 0.017) dan RNL ( $p$  = 0.046), sedangkan variabel lain memiliki nilai  $p > 0.05$ . Dengan demikian Skor SOFA dan *Rasio Neutrofil Limfosit* (RNL) dapat digunakan sebagai prediktor kegagalan terapi HFNC pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.

Kata kunci: Skor SOFA, RNL; C-Reactive Protein. D-dimer, High Flow Nasal Cannula



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Adanya infeksi pneumonia akut dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang dikenal sebagai *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) terjadi di Wuhan China pada bulan Desember 2019. Penyakit ini menyebar dengan cepat ke seluruh China dan beberapa negara lain. Sebanyak 79.251 kasus dan 2.835 kematian telah dilaporkan di China, sedangkan 4.767 kasus dan 68 kematian telah dilaporkan di 53 negara dan wilayah di luar China pada 28 Februari 2020. Hingga pertengahan bulan September 2020 dilaporkan sekitar 30 juta kasus kumulatif dengan 930 ribu kematian. Persentase kematian pasien di rawat inap adalah 4,3-11%. Kematian 28 hari dari pasien kritis dilaporkan menjadi 61,5%, yang cukup berarti. Indonesia juga terdampak pandemi ini dengan total kasus 225 ribu dan 9.000 kematian yang tercatat sampai dengan pertengahan bulan September 2020.<sup>(1-6)</sup>

Pengamatan klinis selama perawatan bahwa beberapa pasien dapat memburuk dengan cepat, berkembang menjadi gagal napas, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), dan bahkan kegagalan multi organ sehingga menyebabkan kematian. Evaluasi dari beberapa fungsi organ dapat memprediksi kematian pasien COVID-19. COVID-19 ini telah muncul sebagai ancaman utama kesehatan global, tetapi belum banyak dilaporkan sistem penilaian klinis secara cepat untuk mengidentifikasi pasien dengan prognosis yang berpotensi tidak menguntungkan.<sup>(7)</sup>

Memperkirakan kegagalan suatu jenis terapi di *Intensive Care Unit* (ICU) sangat penting, baik secara klinis maupun administrasi. Prediksi tersebut berfungsi untuk memperkirakan pasien apakah masih perlu penanganan tersebut atau harus dilakukan eskalasi terapi. Keadaan pasien serta pemeriksaan penunjang memberikan informasi mengenai keadaan penyakit pasien sehingga dapat dijadikan panduan untuk

keputusan terapi selanjutnya. Sistem penilaian yang baik dapat memperkirakan prognosis pasien dengan akurat, yang akan membantu klinisi untuk mengambil keputusan kelanjutan terapi, apakah akan dihentikan terapinya (*withdrawing*), tidak ditingkatkan terapinya (*withholding*), atau terapi tetap akan dilanjutkan.<sup>(8, 9)</sup>

Sistem penilaian yang dipakai dan lazim digunakan di ICU beberapa negara termasuk Indonesia untuk memprediksi outcome terapi HFNC adalah melalui *ROX Index*. *ROX index* ( $\{SpO_2/FiO_2\}/$ frekuensi pernapasan) adalah skor yang telah tervalidasi berdasarkan terapi yang diberikan pada pasien ARDS dan pneumonia.<sup>11</sup> Skor SOFA adalah salah satu sistem penilaian di ICU yang digunakan untuk menentukan sejauh mana fungsi organ seseorang. Skor ini didasarkan pada enam nilai yang berbeda, masing-masing untuk pernapasan, kardiovaskular, hati, koagulasi, ginjal dan sistem saraf.<sup>(10)</sup> Selain itu ada juga marker inflamasi seperti rasio netrofil-limfosit (RNL) yang dapat memberikan informasi akurasi mengenai berat dan fatalitas dari COVID-19.<sup>(11)</sup>

Skor SOFA sebagai salah satu parameter adanya kegagalan fungsi organ dapat digunakan sebagai prediktor kegagalan HFNC. Penelitian multisenter observasional yang dilakukan oleh Artigas et.al menunjukkan adanya korelasi yang sangat bermakna antara nilai skor SOFA dengan kegagalan terapi HFNC pada pasien COVID-19.<sup>(10)</sup> Terkait ferritin, pada pasien dengan kadar ferritin yang tinggi, dihubungkan dengan kejadian penyakit paru yang parah terkait COVID-19.<sup>(12)</sup> Sebuah penelitian meta-analysis menunjukkan peningkatan level Ferritin secara signifikan pada pasien dengan kondisi berat jika dibandingkan dengan pasien kondisi ringan/sedang. ((95% CI 306.51-489.02),  $P < .001$ ) Masih pada penelitian yang sama, pada pasien yang tercatat meninggal memiliki tingkat ferritin yang sangat tinggi jika dibandingkan pasien yang selamat COVID-19. ((95% CI 391.01-963.33),  $P < .001$ )<sup>(13)</sup>

Penelitian mengenai kehandalan D-Dimer serta Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) memprediksi prognosis COVID-19 dapat diketahui secara

umum. Penelitian yang dilakukan oleh Jianhong Fu pada 75 pasien di Cina menunjukkan hasil signifikan dalam memprediksi tingkat keparahan COVID-19, namun dalam memprediksi kegagalan terapi HFNC pada pasien COVID-19 penelitiannya masih sangat terbatas.<sup>(14)</sup> Terkait dengan D-Dimer juga dilakukan penelitian oleh Aggarwal, dkk yang menunjukkan bahwa kadar D-Dimer yang tinggi terkait dengan kegagalan terapi HFNC pada ICU, dengan cut off setinggi 1.7 mg/L dengan spesifitas 90.5%.<sup>(15)</sup> Sedangkan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) yang lebih dari 8.0 mg/dl berkorelasi dengan angka mortalitas dan penanganan berat pada pasien COVID-19.<sup>(16)</sup>

Berbagai hal yang telah dipaparkan tersebut, menyebabkan peneliti ingin meneliti prediksi kegagalan terapi HFNC berdasarkan skor dan rasio yang telah ada seperti Ferritin, Skor SOFA, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta *C-Reactive Protein* (CRP). Keandalan *ROX Index* dalam memprediksi kegagalan terapi HFNC sudah diakui secara luas, namun masih diperlukan prediktor lain yang lebih akurat, cepat terkait. COVID-19 yang diberikan. Jumlah penderita dan mortalitas yang terus meningkat di Indonesia menjadi hal yang sangat mengkhawatirkan. Oleh karena itu, penelitian ini menjadi penting sehingga dapat menjadi masukan untuk keperluan manajemen pasien COVID-19 di masa mendatang.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas maka permasalahan yang akan diteliti adalah bagaimana Skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta *C-Reactive Protein* (CRP) sebagai prediktor kegagalan terapi HFNC pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU *Infection Center* RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.



### **C. Hipotesis Penelitian**

Skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta *C-Reactive Protein* (CRP) dapat digunakan sebagai prediktor kegagalan terapi HFNC pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.

### **D. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui Skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta *C-Reactive Protein* (CRP) sebagai prediktor kegagalan terapi HFNC pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.

#### **2. Tujuan Khusus**

- a. Menghitung skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.
- b. Memaparkan kegagalan terapi HFNC pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU berdasarkan nilai *ROX Index*.
- c. Mengetahui skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta *C-Reactive Protein* (CRP) dalam memprediksi kegagalan terapi HFNC pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.
- d. Menguji perbedaan skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta *C-Reactive Protein* (CRP) terhadap kegagalan terapi HFNC pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.
- e. Menentukan *cut off point* skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta *C-Reactive Protein* (CRP) terhadap kegagalan terapi HFNC pada pasien

sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.

**E. Manfaat Penelitian**

1. Sebagai sumber ilmiah untuk mengetahui penilaian skor SOFA, kadar ferritin, parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-Dimer serta *C-Reactive Protein* (CRP) dan penerapannya pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 untuk memprediksi kegagalan terapi HFNC di ICU.
2. Menjadi acuan untuk pemantauan dan manajemen pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.
3. Dapat sebagai sumber data penelitian berikutnya dan mendorong bagi yang berkepentingan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai model penilaian lain pada pasien kritis dengan COVID-19 di ICU.

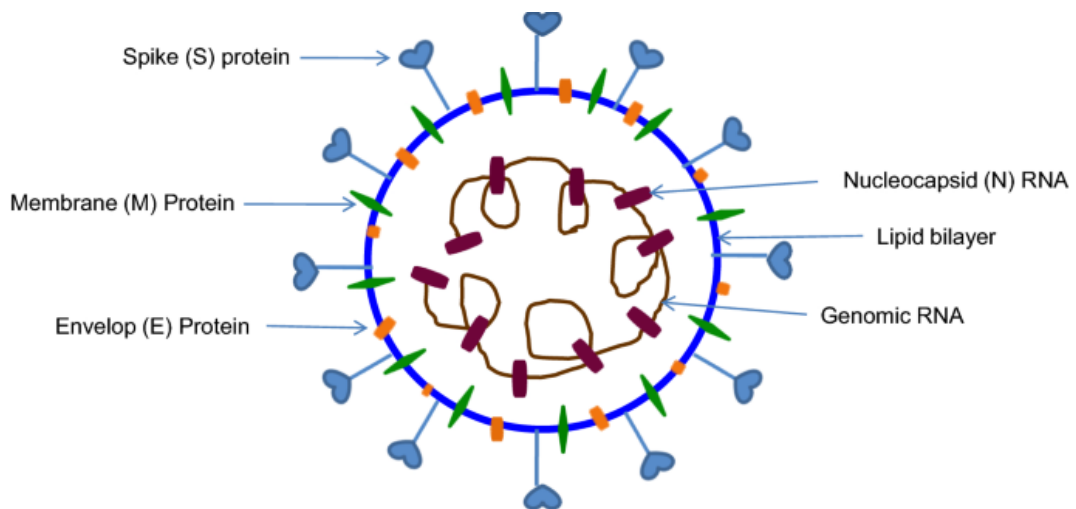
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*

Virus corona ini diidentifikasi sebagai penyebab pandemi yang berasal dari Wuhan China, pada Desember 2019. Hingga 8 Mei 2020, lebih dari 3,9 juta orang telah didiagnosis dengan penyakit tersebut di lebih dari 187 negara, dengan lebih dari 272.000 kematian. Besarnya pandemi ini telah memenuhi sistem perawatan kesehatan di seluruh dunia. Rumah sakit telah penuh dengan pasien COVID-19 dengan tantangan berupa kurangnya tempat tidur di *Intensive Care Unit (ICU)*, ventilator, dan tenaga medis sangat penting.<sup>(17)</sup>

Coronavirus memiliki 4 struktur protein yaitu : spike (S), membran (M), kapsul (E) dan nukleokapsid (N). Bagian spike tersusun dari transmembran trimetrik glikoprotein yang menonjol dari permukaan virus, yang mana spike inilah yang menentukan keberagaman dari coronavirus dan sel inang utama. Bagian spike terdiri dari dua fungsional subunit yaitu: S1 subunit yang bertanggung jawab terhadap proses berikatan dengan reseptor sel inang dan S2 subunit yang bertanggung jawab dengan proses penggabungan virus dengan membran seluler. *Angiotensin converting enzim (ACE-2)* telah diidentifikasi sebagai reseptor fungsional SARS-CoV. Hasil analisis struktural dan fungsional menunjukkan spike dari SARS-CoV-2 juga berikatan dengan reseptor ACE. Ekspresi dari ACE2 sangat banyak di paru-paru, jantung, ileum, ginjal dan kandung kemih. Pada paru, ACE2 sangat banyak di sel epitel paru. Adanya ikatan SARS-CoV-2 dengan target tambahan memerlukan penelitian lebih lanjut mengenai ikatan antara SARS-CoV-2 dengan protein inang, dan proses pembelahan protease dari spike protein.<sup>(17)</sup>



**Gambar 1.** Struktur Coronavirus<sup>(18)</sup>

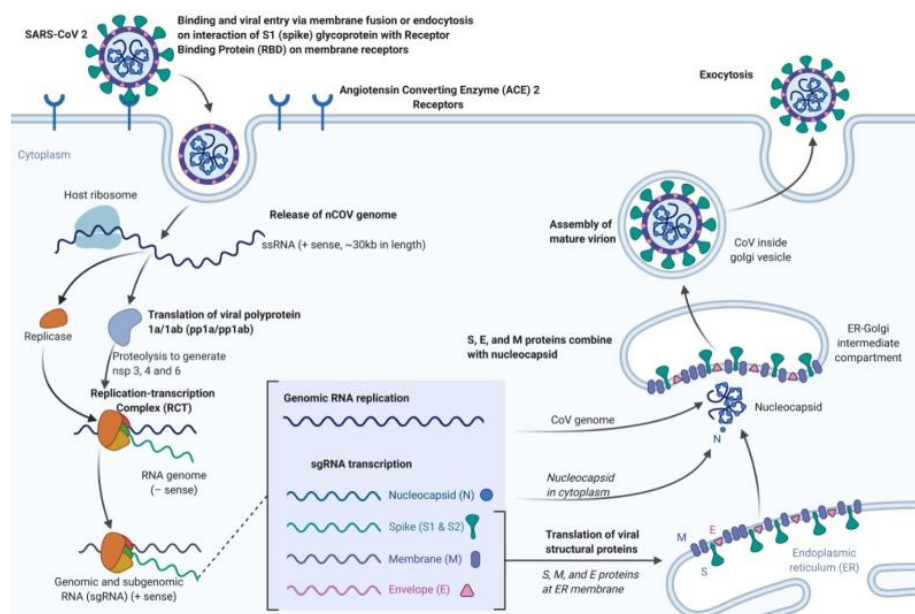
Dikutip dari: Jin Y, Yang H, et al. *Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19: A review.* *Viruses.* 2020; 12(372):3-10.

Sama dengan patogen penyakit pernapasan lain, termasuk flu dan rhinovirus, transmisi pada COVID-19 telah dipercaya melalui droplet pernapasan (partikel > diameter 5-10 $\mu$ m) melalui batuk dan bersin. Transmisi aerosol juga merupakan kemungkinan penyebaran virus ini dalam ruang tertutup. Analisis data mengemukakan adanya penyebaran dari SARS-CoV-2 di China melalui kontak erat dengan individu ini, penyebaran ini faktanya terbatas pada keluarga individu tersebut, tenaga kesehatan profesional, dan individu lain yang kontak erat dengan individu yang terjangkit.<sup>(19)</sup>

## 1. Patofisiologi

Sekitar inang virus diatur oleh beberapa interaksi molekuler, termasuk interaksi reseptor. Domain pengikat reseptor protein *envelope spike* (S) dari SARS-CoV-2 secara struktural mirip dengan SARS-CoV, meskipun terdapat variasi asam amino pada beberapa residu kunci. Analisis struktural ekstensif lebih lanjut dengan kuat menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat menggunakan *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) reseptor inang untuk memasuki sel, reseptor yang sama memfasilitasi SARS-CoV untuk menginfeksi epitel saluran napas dan alveolar tipe 2 (AT2) pneumosit, sel paru yang mensintesis surfaktan paru.

Secara umum protein spike virus corona dibagi menjadi domain S1 dan S2, dimana S1 bertanggung jawab untuk pengikatan reseptor dan domain S2 bertanggung jawab untuk fusi membran sel. Domain S1 SARS-CoV dan SARS-CoV-2 berbagi sekitar 50 asam amino yang dilestarikan, sedangkan sebagian besar virus yang diturunkan dari kelelawar menunjukkan lebih banyak variasi. Selain itu, identifikasi beberapa residu kunci (Gln493 dan Asn501) yang mengatur pengikatan domain pengikatan reseptor SARS-CoV-2 dengan ACE2 semakin mendukung bahwa SARS-CoV-2 telah memperoleh kapasitas untuk penularan dari manusia ke manusia. Meskipun, urutan protein spike reseptor yang mengikat SARS-CoV-2 lebih mirip dengan SARS-CoV, pada tingkat genom keseluruhan SARS-CoV-2 lebih dekat hubungannya dengan kelelawar-SL-CoVZC45 dan kelelawar-SL-CoVZXC21<sup>(20)</sup>



**Gambar 2.** Replikasi Corona Virus SARS-CoV-2<sup>(18)</sup>

Dikutip dari: Jin Y, Yang H, et al. *Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19: A review.* *Viruses.* 2020; 12(372):3-10.

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) telah diidentifikasi sebagai reseptor untuk SARS-CoV. Analisis struktural dan fungsional menunjukkan bahwa spike untuk SARS-CoV-2 juga berikatan dengan

ACE2. ACE2 terdapat sangat banyak di mukosa hidung, bronkus, jaringan paru, jantung, esofagus, ileum, ginjal, kandung kemih dan organ ini sangat rentan terhadap SARS-CoV-2<sup>a</sup>. Pada jaringan paru, ACE2 didapatkan sangat banyak pada bagian sel epitel. Apakah SARS-CoV-2 berikatan dengan target lain atau tidak masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.<sup>(21, 22)</sup>

Oleh karena ACE2 sangat banyak terdapat pada sel epitel apical tepi alveolar paru, virus ini dapat masuk dan menghancurkan selnya. Hal ini sesuai dengan fakta bahwa cedera jaringan paru tahap awal sering terlihat pada bagian distal saluran napas. Sel epitel, makrofag alveolus dan sel dendritik (DCs) adalah tiga komponen utama untuk *innate immunity* pada saluran napas. DCs terdapat dibawah lapisan epitel. Makrofag terletak pada bagian apical tepi epitel. DCs dan makrofag berperan sebagai sel imun *innate* untuk melawan virus sampai imunitas *adaptive* terbentuk.<sup>(18, 21, 22)</sup>

Hasil penelitian tentang imunologi sering dilaporkan pada pasien COVID-19 yang berat. Pasien dengan penyakit berat menunjukkan limfopenia terutama sel T pada darah tepi pasien. Pasien dengan penyakit berat juga dilaporkan memiliki peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi, termasuk Interleukin (IL)-6, IL-10, *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF), *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP1), *macrophage inflammatory protein* (MIP)1 $\alpha$ , dan *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ .<sup>(19, 23)</sup>

Penelitian SARS-CoV menunjukkan bahwa sel epitel paru yang terinfeksi virus menghasilkan IL-8 selain IL-6. IL-8 dikenal sebagai kemoatraktan untuk netrofil dan sel T. Infiltrasi dari sel inflamasi dalam jumlah besar telah diamati pada jaringan paru pasien COVID-19 yang berat, dan sel ini diduga memiliki struktur sel imun *innate* dan sel imun *adaptive*. Diantara sel imun *innate*, diduga sebagian besar diantaranya adalah netrofil. Netrofil dapat berperan sebagai pedang bermata dua sebab netrofil juga dapat memicu cedera jaringan paru. Mayoritas sel imun

*adaptive* yang menginfiltrasi adalah sel T dan temuan terhadap penurunan jumlah sel T yang bersirkulasi telah dilaporkan. Sel T CD8+ merupakan sitotoksik terhadap sel T. Pasien COVID-19 berat juga menunjukkan sel T sitotoksik patologis yang berasal dari sel T CD4+. Sel T sitotoksik ini dapat membunuh virus namun juga memiliki peranan terhadap cedera jaringan paru. Pada pasien COVID-19 berat, respon imun ini sangat besar sehingga digambarkan sebagai badai sitokin “*cytokine storm*” yang dapat memicu timbulnya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS).<sup>(19, 23)</sup>

## **2. Manifestasi Klinis**

Manifestasi klinis infeksi COVID-19 memiliki kemiripan dengan SARS-CoV dimana gejala yang paling umum antara lain demam, batuk kering, sesak, nyeri dada, kelelahan dan mialgia. Gejala yang kurang umum termasuk sakit kepala, pusing, sakit perut, diare, mual, dan muntah. Berdasarkan laporan 425 kasus pertama yang terkonfirmasi di Wuhan, gejala yang umum terjadi antara lain demam, batuk kering, mialgia dan kelelahan yang kurang umum adalah produksi sputum, sakit kepala, hemoptisis, sakit perut, dan diare. Sekitar 75% pasien mengalami pneumonia bilateral. Berbeda dari infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV, namun sangat sedikit pasien COVID-19 yang menunjukkan tanda dan gejala saluran pernapasan bagian atas yang menonjol seperti rhinorea, bersin, atau sakit tenggorokan, menunjukkan bahwa virus mungkin memiliki preferensi yang lebih besar untuk menginfeksi saluran napas bawah. Wanita hamil dan tidak hamil memiliki karakteristik yang hampir sama. Komplikasi berat seperti hipoksemia, ARDS, aritmia, syok, cardiac injury akut, dan AKI telah dilaporkan pada pasien COVID-19. Sebuah penelitian di antara 99 pasien menemukan bahwa sekitar 17% pasien berkembang menjadi ARDS dan 11% meninggal karena kegagalan multi organ. Durasi rata-rata dari gejala pertama hingga ARDS adalah 8 hari.<sup>(23)</sup>

Para peneliti di China telah melaporkan pembagian manifestasi klinis berdasarkan berat ringannya penyakit menjadi 3 bagian.<sup>(23)</sup>

1. Gejala ringan: Non pneumonia atau pneumonia ringan yang muncul pada hampir 81% kasus.
2. Gejala berat: sesak napas, RR >30x/mnt, SpO<sub>2</sub> ≤ 93%, P/F ratio <300 dan atau adanya gambaran infiltrasi paru >50% dalam 24 hingga 48 jam. Ini muncul pada 14% kasus.
3. Gejala kritis: gagal napas, syok sepsis, adanya *multiple organ disfunction syndrome* (MODS) atau MODF pada 5% kasus.

Sekitar 20-30% kasus berkembang menjadi penyakit yang lebih parah, dan beberapa membutuhkan perawatan intens lebih lanjut di ICU. Disfungsi organ, termasuk ARDS, syok, cedera jantung akut, dan cedera ginjal akut, dapat terjadi pada kasus yang parah dengan COVID-19. Telah dilaporkan bahwa pasien yang sakit kritis lebih cenderung berusia lebih tua, memiliki penyakit bawaan, dan memiliki gejala dispnea.<sup>(24)</sup>

### 3. *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)

ARDS yang berkembang pesat adalah penyebab utama kematian bagi pasien yang terinfeksi virus corona, seperti SARS-CoV dan MERS-CoV. Paru-paru adalah organ yang paling sering rusak oleh infeksi SARS-CoV-2 karena epitel jalan napas manusia mengekspresikan ACE2, reseptor sel inang untuk infeksi SARS-CoV-2. Peningkatan kasus klinis telah menunjukkan kerusakan jantung, ginjal dan bahkan organ pencernaan pada pasien dengan COVID-19, yang konsisten dengan temuan bahwa ginjal, usus besar dan jaringan lain juga mengekspresikan ACE2 selain epitel saluran napas.<sup>(24)</sup>

Derajat ringan beratnya ARDS berdasarkan kondisi hipoksemia. Hipoksemia didefinisikan tekanan oksigen arteri (PaO<sub>2</sub>) dibagi fraksi oksigen inspirasi (FIO<sub>2</sub>) kurang dari < 300 mmHg.<sup>(25, 26)</sup>

- a. ARDS Ringan :  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  pada pasien yang tidak terventilator atau pasien dengan ventilasi *non-invasive*



(NIV) menggunakan *positive end-expiratory pressure* (PEEP) atau *continuous positive airway pressure* (CPAP)  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O.

- b. ARDS sedang:  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ .
- c. ARDS berat:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ . Apabila  $\text{PaO}_2$  tidak tersedia, rasio  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$  adalah pendukung diagnosis ARDS.<sup>(18)</sup>

Pasien dengan ARDS SARS-CoV-2 mengalami kegagalan pernapasan yang cepat, namun fungsi organ lain tampaknya pada awalnya dipertahankan, dengan berkurangnya kebutuhan vasopresor saat masuk ICU. Pengamatan serupa dilakukan dalam penelitian yang membandingkan pasien SARS CoV-2 dengan influenza H1N1 yang menunjukkan bahwa pneumonia SARS-CoV-2 pada awalnya menyebabkan gangguan kardiovaskular lebih sedikit dibandingkan dengan pasien CAP-ARDS dengan infeksi bakteri atau influenza.<sup>(17)</sup>

#### 4. Sepsis

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi dari respon tubuh terhadap infeksi. Hal ini sesuai dengan *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3) 2016. Skor SOFA dapat digunakan untuk menentukan diagnosis sepsis dari nilai 0-24 dengan menilai 6 sistem organ yaitu respirasi (hipoksemia melalui tekanan oksigen atau fraksi oksigen), koagulasi (trombositopenia), liver (bilirubin meningkat), kardivaskular (hipotensi), sistem saraf pusat (tingkat kesadaran dihitung dengan Glasgow coma scale) dan ginjal (luaran urin berkurang atau tinggi kreatinin). Sepsis didefinisikan peningkatan skor Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assesment (SOFA)  $\geq 2$  poin.<sup>(19)</sup>

Skor SOFA adalah penanda diagnostik yang baik untuk sepsis dan syok septik, dan mencerminkan keadaan dan derajat disfungsi multi-organ. Meskipun infeksi bakteri biasanya dianggap sebagai penyebab utama sepsis, infeksi virus juga dapat menyebabkan sindrom

sepsis. Sepsis terjadi pada hampir 40% orang dewasa dengan pneumonia yang didapat dari komunitas karena infeksi virus.<sup>(19)</sup>

## 5. Syok Sepsis

Syok sepsis adalah sepsis dengan hipotensi yang persisten sehingga dibutuhkan terapi vasopressor untuk menaikkan tekanan arteri rerata  $\geq 65$  mmHg yang adekuat. Syok sepsis merupakan gangguan lebih lanjut yang bermanifestasi pemberian cairan dan inotropik dan atau obat-obat vasopresor.<sup>(19)</sup>

Pada pasien dengan pneumonia COVID-19 didapatkan peningkatan mortalitas, gangguan sirkuler, abnormalitas seluler/metabolik dengan Laktat  $>2$  mmol/L (18 mg/dL). Oleh karena pasien mengalami hipotensi yang persisten untuk menjaga tekanan arteri rerata  $\geq 65$  mmHg.<sup>(19)</sup>

## B. Skor SOFA

Beberapa tahun terakhir ini telah dikembangkan beberapa model penilaian untuk menggambarkan tingkat keparahan penyakit pada pasien yang dirawat di ruang intensif atau untuk meramalkan outcome perawatan intensif. Sebagai contohnya adalah Sepsis-related Organ Failure Assessment, yang kemudian dikenal dengan Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) dan diperkenalkan pada tahun 1994.<sup>(27)</sup>

Tabel Skor SOFA

Organ system	SOFA score				
	0	1	2	3	4
Respiratory, PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory
Coagulation, Platelets, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver, Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrin e ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>
Central nervous system, Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal, Creatinine, mg/dL. Urine output, mL/d	<1.2	1.2-19	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200

SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) adalah metode skoring yang digunakan untuk mengetahui adanya disfungsi organ pada sepsis. Skor SOFA  $\geq 2$  mengindikasikan adanya disfungsi organ. Skor SOFA meliputi 6 sistem organ, yaitu respirasi, koagulasi, hepar, kardiovaskular, sistem saraf pusat, dan ginjal. Masing – masing sistem organ memiliki nilai 0 sampai 4 yang memberikan kemungkinan nilai dari 0 sampai 24.<sup>(28)</sup> Pada studi prospektif 352 pasien ICU terdapat peningkatan skor SOFA 48 jam pertama dan mortalitasnya paling sedikit 50%.<sup>25</sup> Berikut adalah tingkat mortalitas berdasarkan skor SOFA.<sup>(27)</sup>

Tabel Mortalitas Skor SOFA

Skor SOFA	Mortalitas
0-6	<10%
7-9	15-20%
10-12	40-50%
13-14	50-60%
15	>80%
15-24	>90%

Skoring SOFA tidak hanya dinilai pada satu saat saja, namun dapat dinilai berkala dengan melihat peningkatan atau penurunan skornya.<sup>(28)</sup> Sebuah studi menyimpulkan bahwa skor SOFA lebih besar dari sama dengan 7 didapatkan risiko 3.8 kali lipat lebih besar untuk mortalitas akibat sepsis.<sup>(28)</sup> Pasien sepsis yang meninggal skor SOFA-nya lebih tinggi dibandingkan pasien sepsis yang tidak meninggal.<sup>(28)</sup>

Alan E dkk melaporkan bahwa pemeriksaan skor SOFA dilakukan berkala. Rerata skor SOFA pada pasien sepsis awal masuk rumah sakit di unit gawat darurat adalah  $7.1 \pm 3.6$  sedangkan setelah 72 jam di ICU terjadi peningkatan skor SOFA menjadi  $7.4 \pm 4.9$ . Dari 248 subyek penelitian, didapatkan bahwa komponen terbanyak yang meningkat pada skor SOFA adalah kardiovaskular. Komponen kardiovaskular saat dilakukan penilaian di awal masuk rumah sakit di UGD adalah  $2,4 \pm 1,3$  sedangkan saat 72 jam di ICU adalah  $2,3 \pm 1,4$ . Made S dkk melaporkan bahwa dari 68 subyek penelitian, didapatkan rerata skor SOFA adalah  $6.14 \pm 2.72$ , dengan komponen terbanyak yang meningkat pada skor SOFA adalah respirasi yakni  $1.82 \pm 1.20$ .<sup>(27)</sup> Skor SOFA menunjukkan akurasi yang cukup baik dalam memprediksi mortalitas dan prognosis pasien sepsis di rumah sakit.<sup>(29)</sup>

Pada definisi dan penilaian sepsis dan SOFA yang terbaru sesuai dengan hasil dari *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3), ada beberapa perubahan pada skor SOFA. Skor SOFA tidak lagi digunakan sebagai variabel dalam menentukan terapi dari pasien sepsis

melainkan sebagai karakteristik dari pasien sepsis. Dengan peningkatan lebih dari dua maka dijelaskan sudah pasti terjadi disfungsi organ pada pasien sepsis. Oleh karena komponen dalam SOFA seperti kreatinin dan bilirubin dapat dipengaruhi oleh disfungsi organ sebelumnya. Faktor lain seperti angka kardiovaskuler dapat dipengaruhi oleh intervensi iatrogenic.<sup>(28)</sup>

Pada Sepsis-3 dikeluarkan modifikasi dari SOFA yaitu qSOFA yang lebih mudah digunakan. qSOFA terdiri dari 3 faktor penting yaitu gangguan kesadaran yang ditandai dengan penurunan GCS (Glasgow Coma Scale), frekuensi napas lebih dari 22 kali per menit dan tekanan darah sistolik  $\leq$  100mmHg. Skor qSOFA  $\geq$ 2 mengindikasikan adanya disfungsi organ. Walaupun kurang lengkap dibandingkan SOFA, qSOFA dapat digunakan untuk mengetahui disfungsi organ secara cepat tanpa perlu melakukan pemeriksaan laboratorium baik di perawatan ICU atau diluar ICU. qSOFA diharapkan dapat membantu untuk mengenali disfungsi organ secara cepat dan segera memulai terapi. qSOFA memiliki sensitivitas yang lebih rendah tetapi spesifitas yang lebih tinggi pada pasien sepsis. Sensitivitasnya sebesar 64,9% sedangkan spesifitasnya sebesar 92,2%.<sup>(28)</sup>

### **C. Kadar Ferritin**

Ferritin adalah protein intraseluler universal yang berfungsi untuk menyimpan zat besi dan melepaskannya secara terkontrol. Protein ini diproduksi oleh hampir semua organisme hidup, termasuk archaea, bakteri, alga, tumbuhan tingkat tinggi, dan hewan. Ferritin merupakan protein penyimpanan besi intraseluler utama pada prokariota dan eukariota. Pada manusia, ia bertindak sebagai system penyangga terhadap kekurangan zat besi dan kelebihan zat besi.<sup>(30)</sup>

Ferritin ditemukan di sebagian besar jaringan sebagai protein sitosol, tetapi sejumlah kecil disekresikan ke dalam serum yang berfungsi sebagai pembawa zat besi. Ferritin plasma juga merupakan penanda tidak langsung dari jumlah

total besi yang disimpan dalam tubuh. Oleh karena itu, feritin serum digunakan sebagai tes diagnostik untuk anemia defisiensi besi.<sup>(30)</sup>

Ferritin adalah kompleks protein globular yang terdiri dari 24 subunit protein membentuk *nanocage* berongga dengan beberapa interaksi logam-protein. Feritin yang tidak bergabung dengan besi disebut apoferritin.<sup>(30)</sup>

Ferritin adalah mediator kunci dalam konsep disregulasi imun terutama pada kondisi *Hyperferritinemia* berat, akibat efek penekanan sistem imun dan pro-inflamasi langsung, yang berkontribusi pada kejadian badai sitokin. Telah dilaporkan bahwa kejadian fatal COVID-19 disertai dengan sindrom badai sitokin, sehingga dapat diperkirakan bahwa tingkat keparahan penyakit bergantung pada sindrom badai sitokin. Banyak penderita diabetes menunjukkan peningkatan kadar feritin serum, dan diketahui ada kemungkinan yang lebih tinggi untuk mengalami komplikasi serius dari COVID-19.<sup>(31)</sup>

Dalam satu penelitian dengan 20 pasien COVID-19, ditemukan bahwa individu dengan COVID-19 yang masuk dalam kategori berat dan sangat berat menunjukkan peningkatan kadar feritin serum. Ditemukan bahwa pada kelompok COVID-19 yang sangat parah secara signifikan lebih tinggi daripada pada kelompok COVID-19 yang parah. (1006,16 ng/ml [IQR: 408.265-1988.25] vs 291.13 ng/ml [IQR: 102.1-648.42]).<sup>(32)</sup> Sesuai dengan studi sebelumnya, penelitian lain mengungkapkan bahwa pada pasien yang meninggal karena COVID-19 memiliki kadar feritin tinggi saat masuk rumah sakit dan selama dirawat di rumah sakit. Nilai median kadar feritin serum setelah hari ke-16 rawat inap melebihi batas atas deteksi pada tiap pasien, menunjukkan bahwa kadar feritin meningkat terus menerus tanpa henti.<sup>(33)</sup>

Chen dkk juga menganalisis karakteristik klinis dari 99 pasien, di mana 63 di antaranya memiliki serum feritin jauh di atas kisaran normal 9. Peningkatan kadar feritin juga ditemukan pada otopsi 12 pasien yang penyebab kematiannya adalah infeksi SARS-CoV-2.<sup>(33)</sup>

Peningkatan level Ferritin juga ditemukan pada otopsi 12 pasien yang meninggal diakibatkan oleh infeksi SARS-CoV-2.<sup>(34)</sup> Analisa darah tepi pada

69 pasien dengan COVID-19 yang parah menunjukkan bahwa terdapat peningkatan level kadar Ferritin jika dibandingkan dengan pasien yang bergejala ringan/sedang. Oleh karena itu, kadar serum Ferritin dikaitkan dengan keparahan derajat penyakit COVID-19.<sup>(35)</sup> Pada uji laboratorium pada pasien COVID-19 menunjukkan data yang konsisten bahwa badai sitokin menyebabkan peningkatan marker inflamasi, termasuk didalamnya ferritin, yang dihubungkan dengan kejadian kritis dan kondisi yang mengancam nyawa.<sup>(36)</sup>

#### **D. *C Reactive Protein (CRP)***

Pasien kritis dengan COVID-19 muncul dengan peningkatan level plasma sitokin. Ini menunjukkan adanya peranan dari badai inflamasi yang merupakan patogenesis dari progresivitas penyakit ini. *C-Reactive Protein (CRP)* merupakan pemeriksaan rutin marker inflamasi yang banyak ditemukan meningkat kadarnya ada pasien COVID-19 bergejala berat. Pada penelitian multi-center di swedia, CRP disarankan sebagai pemeriksaan rutin untuk dilakukan, juga sebagai marker awal untuk menentukan prognosisi pasien yang dirawat di ICU karena sepsis. Pada saat masuk jika kadar CRP > 100mg/L diketahui sebagai prediktor mortalitas dan lama rawat inap lebih dari 30 hari di ICU.<sup>(37)</sup>

Sebagai salah satu biomarker fase akut yang paling khas, CRP dapat meningkat cepat setelah onset inflamasi, kerusakan sel maupun cedera jaringan. Penyakit paru dengan gangguan inflamasi biasanya didapatkan serum CRP yang meningkat sebagai respon terhadap inflamasi sitokin seperti IL-6, IL-1, atau TNF- $\alpha$ . Oleh karena itu, peningkatan serum CRP pada pasien non-survive dengan kondisi berat ataupun kritikal pada penelitian ini menunjukkan adanya respon inflamasi yang berlebihan, yang mana ada hubungannya dengan peningkatan serum pro inflamasi sitokin pada pasien COVID-19. Peranan dari CRP pada penyakit ini melibatkan inflamasi dan sel imun inang.<sup>(37, 38)</sup>

Respon terhadap periode inflamasi, CRP berikatan dengan patogen dan membantu untuk menghancurkan virus tersebut dengan cara fagositosis sel, dimana CRP ini peranan awalnya adalah sebagai garis depan pertahanan sel inang. Disamping CRP dapat membantu proses anti inflamasi dengan cara menghambat neutrofil kemotaksis. Akan tetapi, oleh karena adanya ekspresi dari adhesi molekul dan agen pro inflamasi IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF- $\alpha$ , CRP juga dapat menurunkan efek dari pro inflamasi. Beberapa hasil kontroversial mengenai CRP pada pasien dengan acute lung injury (ALI) atau acute respiratory distress syndrome (ARDS) antara peningkatan serum CRP dan hasil yang menguntungkan ditemukan pada pasien remaja dengan ALI/ARDS. Pada pasien geriatri dengan ALI, peningkatan serum CRP berkorelasi dengan tingginya mortalitas yang mana hasilnya konsisten pada beberapa penelitian.<sup>(37, 38)</sup>

Efek langsung dari infeksi SARS-CoV-2 dan kerusakan organ oleh karena efek berlebihan dari respon inflamasi mungkin saja menjadi penyebab utama patogenesis dari progresifitas penyakit ini. Oleh karena itu, adanya peningkatan serum CRP pada pasien COVID-19 bisa saja menjadi indikasi adanya respon yang berlebihan dari stress inflamasi dan berpengaruh terhadap progresifitas menjadi berat hingga fase kritikal maupun kematian pada pasien COVID-19. Namun, fungsi pasti dari CRP pada pasien COVID-19 tetap belum jelas, penelitian lebih lanjut sebaiknya difokuskan kepada adanya pengaruh CRP terhadap COVID-19. Pada penelitian oleh Yamada dkk, ketika pasien masuk dengan kadar CRP tertentu bisa menjadi suatu prediktor beratnya penyakit COVID-19 dan dapat menjadi prediksi hasil yang buruk pada pasien COVID-19. Pasien dengan kadar CRP yang tinggi sebaiknya mendapatkan perhatian lebih dan terapi yang adekuat.<sup>(38)</sup>

#### **E. D-Dimer**

D-dimer adalah produk akhir degenerasi *cross-linked fibrin* oleh aktivitas kerja plasmin dalam sistem fibrinolitik. Sejak 1990, tes D-dimer digunakan untuk pemeriksaan trombosis. Hasil pemeriksaan yang positif menunjukkan



adanya trombus, namun tidak dapat menunjukkan lokasi kelainan dan menyingkirkan etiologi-etologi potensial lain.<sup>(14)</sup>

Proses pembekuan darah dimulai melalui dua jalur yaitu jalur intrinsik yang dicetuskan oleh aktivasi kontak dan melibatkan F XII, XI, IX, VIII, *High Molecular Weight Kininogen* (HMWK) Prekallikrein (PK), *Platelet Factor 3* (PF3) dan ion kalsium, serta jalur ekstrinsik yang dicetuskan oleh tromboplastin jaringan dan melibatkan F VII, ion kalsium. Kedua jalur ini akan bergabung melalui jalur bersama yang melibatkan F X, F V, PF3, protrombin dan fibrinogen. Pada akhir dari jalur koagulasi, trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer.<sup>(14)</sup>

Pemeriksaan D-Dimer adalah suatu jenis uji sampel darah di laboratorium yang bertujuan untuk membantu melakukan diagnosis penyakit dan kondisi yang menyebabkan hiperkoagulabilitas: suatu kecenderungan darah untuk membeku melebihi ukuran normal.<sup>(14)</sup>

Pemeriksaan D-dimer bermanfaat untuk mengetahui pembentukan bekuan darah yang abnormal atau adanya kejadian trombotik (indirek) dan untuk mengetahui adanya lisis bekuan atau proses fibrinolitik (direk). Hasil pemeriksaan kadar D-dimer memiliki nilai sensitifitas dan nilai ramal negatif yang tinggi untuk dua keadaan tersebut.<sup>(39)</sup>

Salah satu kondisi yang umum ditemukan adalah pada trombosis vena dalam (DVT, *deep vein thrombosis*) yang berhubungan dengan pembekuan darah di dalam pembuluh darah balik (vena) di dalam tubuh terutama di kaki yang menyebabkan penyumbatan aliran darah di kaki sehingga menimbulkan nyeri dan kerusakan jaringan. Hal ini juga dapat menimbulkan gumpalan kecil yang terpecah dan berjalan mengikuti aliran darah menuju bagian lain di tubuh sehingga dapat menimbulkan embolisme paru (PE, *pulmonary embolism* - bekuan darah di paru-paru).<sup>(39)</sup>

Indikasi pemeriksaan D-dimer yaitu *disseminated intravascular coagulation* (DIC), *deep vein thrombosis* (DVT), *pulmonary embolism* (PE), venous dan arterial thrombosis (VT dan AT), terapi antikoagulan dan

trombolitik serta sebagai parameter tambahan pada penyakit jantung koroner.  
(39)

Prinsip pemeriksaan D-dimer adalah dengan menggunakan antibodi monoklonal yang mengenali epitop pada fragmen D-dimer. Ada beberapa metode pemeriksaan yaitu *Enzym Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), *Latex Agglutination* (LA) dan *Whole Blood Agglutination* (WBA). Metode ELISA dianjurkan untuk dipakai sebagai baku emas pemeriksaan. Sensitivitas dan nilai ramal negatif untuk D-dimer berkisar 90 %. Antibodi dengan afinitas tinggi terhadap D-dimer dilapiskan pada suatu dinding atau microliter well dan mengikat protein dalam plasma. Antibodi kedua ditambahkan dan jumlah substansi berlabel yang terikat secara langsung sepadan dengan D-dimer yang diukur.<sup>(39)</sup>

Kadar D-dimer yang lebih dari nilai normal rujukan menunjukkan adanya produk degradasi fibrin dalam kadar yang tinggi; mempunyai arti adanya pembentukan dan pemecahan trombus dalam tubuh. Kadar D-Dimer dalam batas nilai rujukan menunjukkan tidak terdapat penyakit atau keadaan akut yang menyebabkan pembentukan dan pemecahan bekuan, karena tes ini mengukur aktivitas fibrinolitik dalam darah. Peningkatan kadar D-Dimer menunjukkan peningkatan produksi *fibrin degradation products* (FDP), terdapat pembentukan dan pemecahan trombus yang signifikan dalam tubuh tetapi tidak menunjukkan lokasinya. D-dimer meningkat pada post-operasi, trauma, infeksi, post-partum, eklampsia, penyakit jantung, keganasan.<sup>(39)</sup>

Penelitian mengenai kehandalan D-Dimer memprediksi prognosis COVID-19 dapat diketahui secara umum. Penelitian yang dilakukan oleh Jianhong Fu pada 75 pasien di Cina menunjukkan hasil signifikan dalam memprediksi tingkat keparahan COVID-19.<sup>(14)</sup> Terkait dengan D-Dimer juga dilakukan penelitian oleh Aggarwal, dkk yang menunjukkan bahwa kadar D-Dimer yang tinggi terkait dengan kegagalan terapi HFNC pada ICU, dengan cut off setinggi 1.7 mg/L dengan spesifitas 90.5%.<sup>(15)</sup>

## **F. Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)**

Limfopenia, neutrofilia, dan peningkatan RNL umumnya muncul dan berhubungan dengan beratnya infeksi virus. Data terbaru menunjukkan RNL diidentifikasi sebagai prediktor yang bermakna terhadap prognosis COVID-19 yang berat.<sup>(25)</sup>

RNL merupakan biomarker sederhana dari suatu inflamasi yang dapat diperiksa bersamaan dengan pemeriksaan darah rutin. Penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan RNL berhubungan dengan klinis perburukan dan mortalitas dari pasien COVID-19.<sup>(25)</sup>

Penelitian oleh Ma dkk. menunjukkan bahwa RNL dapat menjadi biomarker yang bernilai untuk mengenali adanya gejala berat dari COVID-19, dimana nantinya hal ini memfasilitasi para klinisi untuk memberikan strategi dukungan respirasi yang optimal terhadap pasien COVID-19 yang mengalami ARDS sedang hingga berat sehingga pemilihan ventilasi dengan ventilator maupun ECMO dapat optimal. Oleh karena adanya mismatch dari oksigenasi dan fungsi paru, penilaian yang komprehensif dari indikator imunologi dapat meningkatkan prediksi lebih awal dari gejala COVID-19 atipikal.<sup>(25)</sup>

Respon inflamasi dapat menstimulasi peningkatan produksi dari neutrofil dan menurunkan jumlah hitung limfosit. Respon inflamasi dapat menstimulasi produksi neutrofil dan mempercepat proses apoptosis dari limfosit. Gangguan dari respon sel imun dan akibat dari abnormalitas sistem imun telah dipercaya memiliki peran yang cukup penting dari beratnya penyakit yang di induksi oleh virus ini. Ketika sistem imun terganggu, nantinya akan menghasilkan reaksi inflamasi berlebih hingga kematian. Salah satu faktor yang cukup menonjol yang berhubungan dengan beratnya dari outcome MERS-CoV (*Middle East Respiratory syndrome Coronavirus*) adalah perubahan hematologik pada leukosit.<sup>(25)</sup>

Leukositosis merupakan karakteristik dari peningkatan neutrofil dan monosit pada pasien MERS-CoV yang di observasi di waktu awal., dan semua pasien yang meninggal menunjukkan penurunan dari hitung limfosit.

Penelitian terbaru menunjukkan adanya peningkatan level dari sitokin, kemokin, dan RNL pada pasien terinfeksi berhubungan dengan beratnya suatu penyakit dibandingkan pada pasien yang tidak bergejala berat, ini menunjukkan peran dari badai sitokin pada kasus yang berat. Hasil ini cukup konsisten pada beberapa kasus yang telah didapati. Lebih lanjut lagi, pasien dengan gejala berat infeksi virus lebih cenderung untuk terjadi infeksi yang bersamaan dengan bakteri oleh karena menurunnya fungsi sel imunitas, yang mana juga dapat menjadi petunjuk kemungkinan adanya peningkatan level neutrofil, C-reaktif protein, dan prokalsitonin pada penelitian ini.<sup>(40)</sup>

#### **G. TERAPI OKSIGEN HFNC PADA COVID-19**

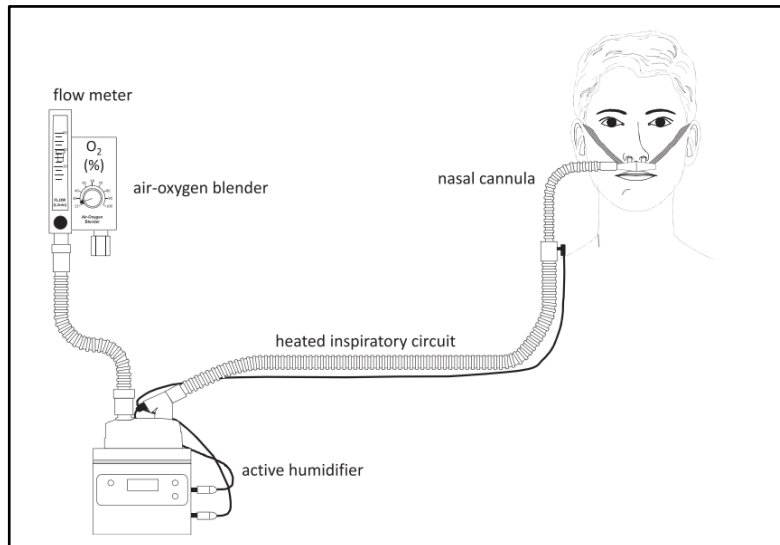
Pada pasien yang mengalami hipoksia, pengiriman oksigen ke alveoli biasanya dicapai dengan meningkatkan FiO<sub>2</sub>. Paling umum diberikan terapi oksigen dengan melibatkan salah satu dari banyak jenis masker oksigen ke wajah, sehingga menutupi hidung dan mulut. Ada metode lain (misalnya kanula hidung), tetapi masing-masing perlu memenuhi kriteria indikasi pemberian alat bantu oksigen.<sup>(41)</sup>

Sebagian besar perangkat yang lebih sederhana (mis. Masker sungkup, nasal kanul) mengantarkan oksigen pada aliran yang relatif rendah terhadap aliran inspirasi puncak (25-100 + L /min). FiO<sub>2</sub> terakhir yang dikirimkan sangat dipengaruhi oleh masuknya udara lingkungan yang mengencerkan pengaturan FiO<sub>2</sub>. Dari perspektif prinsip fisik, konsentrasi sebenarnya dari oksigen yang dihantarkan ditentukan oleh interaksi antara sistem penghantaran dan pola pernapasan pasien. Maka dari itu, FiO<sub>2</sub> yang mencapai alveolus itu tidak dapat diprediksi.<sup>(41)</sup>

Nasal kanul yang beraliran tinggi, *high-flow nasal cannula* (HFNC), merupakan suatu alat pendukung dalam pemberian oksigen yang belakangan ini dikembangkan sebagai pilihan lain terhadap terapi oksigen konvensional. Alat ini terdiri dari *oxygen blender* yang dihubungkan melalui suatu alat pengatur kelembapan yang menghangatkan (*active heated humidifier*) menuju

ke nasal kanul. Alat ini memungkinkan terjadinya pengaturan fraksi oksigen yang diinspirasi ( $FiO_2$ ) dari aliran udara.<sup>(42)</sup> Alat ini memberikan keuntungan terhadap klinisi dengan adanya pilihan modalitas yang lebih banyak dalam memberikan oksigen terhadap pasien dengan beragam kelebihan dan kekurangan masing-masing. Berdasarkan komponen HFNC tersebut, alat ini mampu untuk menghantarkan aliran oksigen yang hangat dan lembab hingga kecepatan 60 L/menit dengan konsentrasi yang terkontrol melalui nasal kanul.<sup>(43)</sup> Selain faktor esensial tersebut, HFNC memiliki toleransi penggunaan yang tinggi, kerusakan kulit yang lebih sedikit, dan beban kerja perawatan yang lebih rendah yang setara dengan ventilasi non-invasif.<sup>3</sup> Hal ini dibuktikan dengan sejumlah hasil penelitian yang menunjukkan bahwa HFNC dikaitkan dengan sejumlah manfaat fisiologis dan adanya perbaikan luaran dalam beberapa kondisi klinis.<sup>(42)</sup>

Nasal kanul beraliran tinggi yang hangat dan terlembapkan, atau yang diistilahkan sebagai HFNC, tidak hanya sebagai nasal kanul standar yang diciptakan untuk mengalirkan udara dengan volume yang besar. Alat ini menghantarkan gas, yang mampu dihangatkan hingga suhu  $37^{\circ}C$  dengan kelembapan relatif 100%, dan mampu menghantarkan  $FiO_2$  sebesar 21 – 100% pada kecepatan aliran hingga 60 L/menit. Peralatan dari HFNC terdiri dari pencampur oksigen/udara (*blender*), *humadifier* yang aktif, satu sirkuit yang hangat, dan nasal kanul (Gambar 1). Di dalam *blender*, fraksi oksigen inspirasi dapat diatur sesuai kebutuhan bersama dengan pengaturan aliran gas. Gas tersebut dihangatkan dan dilembapkan dengan menggunakan penghangat aktif dan dihantarkan melalui sirkuit.<sup>(44)</sup>



**Gambar 3.** Komponen dari alat *high-flow nasal cannula*

Dikutip dari: Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. J Intensive Care. 2015

Berdasarkan pedoman tatalaksana COVID-19 yang diterbitkan oleh lima perhimpunan profesi spesialis di Indonesia, pemberian terapi oksigen pada pasien COVID-19<sup>(45)</sup>:

- Inisiasi terapi oksigen jika ditemukan SpO<sub>2</sub> <93% dengan udara bebas dengan mulai dari nasal kanul sampai NRM 15 L/menit, lalu titrasi sesuai target SpO<sub>2</sub> 92 – 96%.
- Tingkatkan terapi oksigen dengan menggunakan alat HFNC (*High Flow Nasal Cannula*) jika tidak terjadi perbaikan klinis dalam 1 jam atau terjadi perburukan klinis.
- Inisiasi terapi oksigen dengan alat HFNC; flow 30 L/menit, FiO<sub>2</sub> 40% sesuai dengan kenyamanan pasien dan dapat mempertahankan target SpO<sub>2</sub> 92-96%.
  - Tenaga kesehatan harus menggunakan respirator (PAPR, N95).
  - Titrasi flow secara bertahap 5 – 10 L/menit, diikuti peningkatan fraksi oksigen, jika:
    - Frekuensi nafas masih tinggi (>35x/menit)
    - Target SpO<sub>2</sub> belum tercapai (92 – 96%)

- *Work of breathing* yang masih meningkat (*dyspnea*, otot bantu nafas aktif)
- Kombinasi *Awake Prone Position* + HFNC selama 2 jam 2 kali sehari dapat memperbaiki oksigenasi dan mengurangi kebutuhan akan intubasi pada ARDS ringan hingga sedang.

Pemberian HFNC pada pasien gagal napas harus selalu dievaluasi pemberiannya. *ROX Index* digunakan sebagai prediktor keberhasilan atau kegagalan pemberian HFNC.<sup>(46)</sup>

ROX Index sebagai prediktor kegagalan terapi HFNC merupakan alat pengukuran resmi atau tervalidasi sebagai prediktor dalam memprediksi keberhasilan HFNC pada pasien dengan gagal napas akut dan pneumonia. Index ini memprediksi kebutuhan penggunaan ventilator mekanik dihitung dari pernapasan yang di ukur, hal ini bertujuan untuk mengetahui antara pasien yang akan berhasil menggunakan HFNC dan mereka yang akan gagal. Variabel yang menilai gagal napas yang berbeda secara signifikan antar kelompok keberhasilan versus kegagalan. Variabel yang dinilai sebagai pembilang adalah oksigenasi, dinilai dengan rasio  $SpO_2/FiO_2$  dan RR ditempatkan sebaliknya sebagai penyebut karena memiliki hubungan terbalik dengan keberhasilan HFNC. Sehingga rumus tersebut menggunakan nama ROX (*Respiratory rate Oxygenation*) indeks sebagai rasio  $SpO_2/FiO_2$  terhadap RR.<sup>(46)</sup>

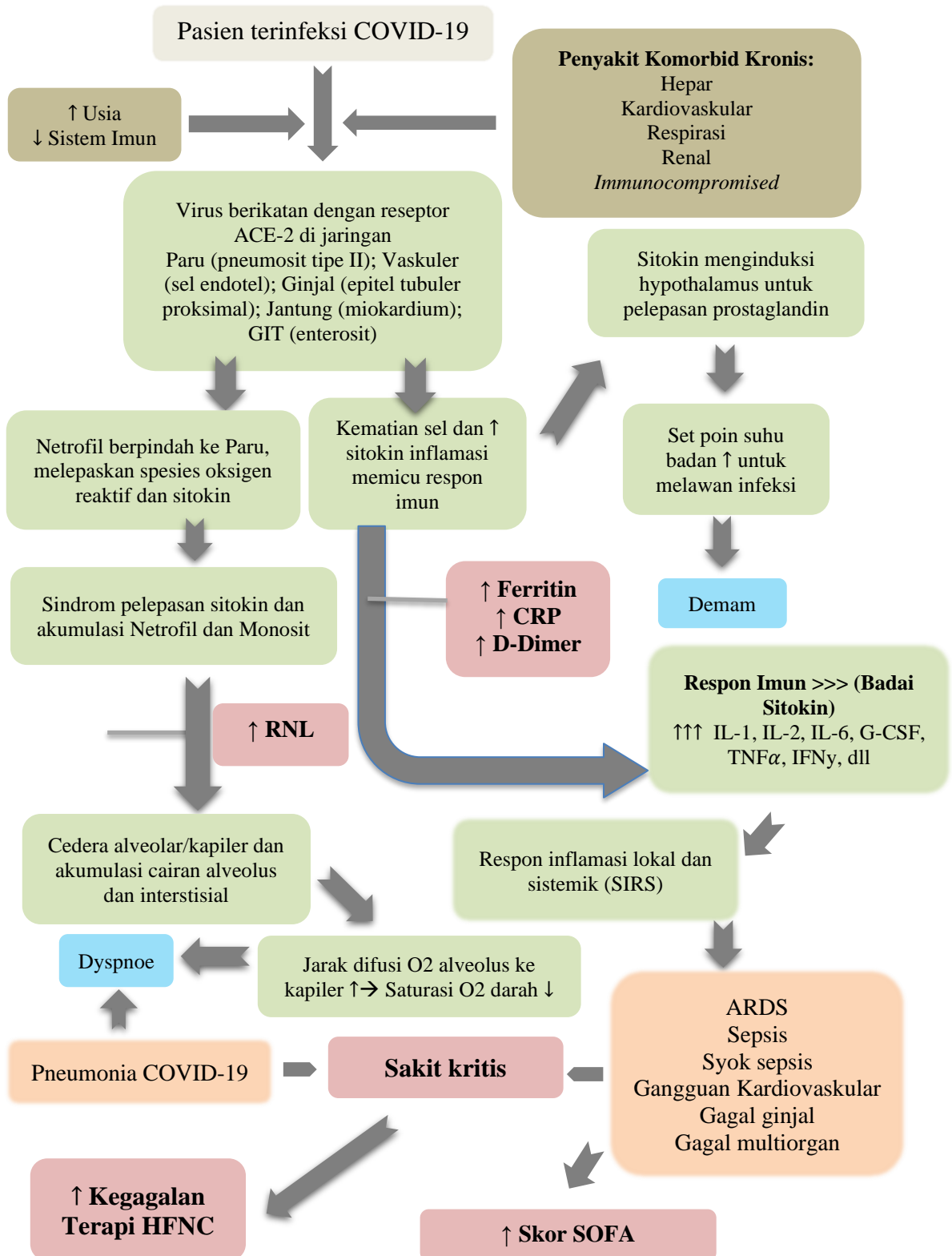
$$\text{Indeks ROX} = (SpO_2 / FiO_2) / \text{laju napas}$$

Penggunaan HFNC juga dianggap menurunkan kebutuhan penggunaan ventilasi mekanik yang invasif terhadap pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 atau penyakit COVID-19. Sejumlah klinisi bahkan menganjurkan penggunaan modalitas suplementasi oksigen noninvasif yang lebih lama dengan maksud untuk menunda intubasi endotrakeal dan sejumlah komplikasi terapi invasif dan menggunakan indeks ROX sebagai alat untuk memprediksi keberhasilan terapi HFNC terhadap pasien dengan COVID-19.<sup>(46)</sup>

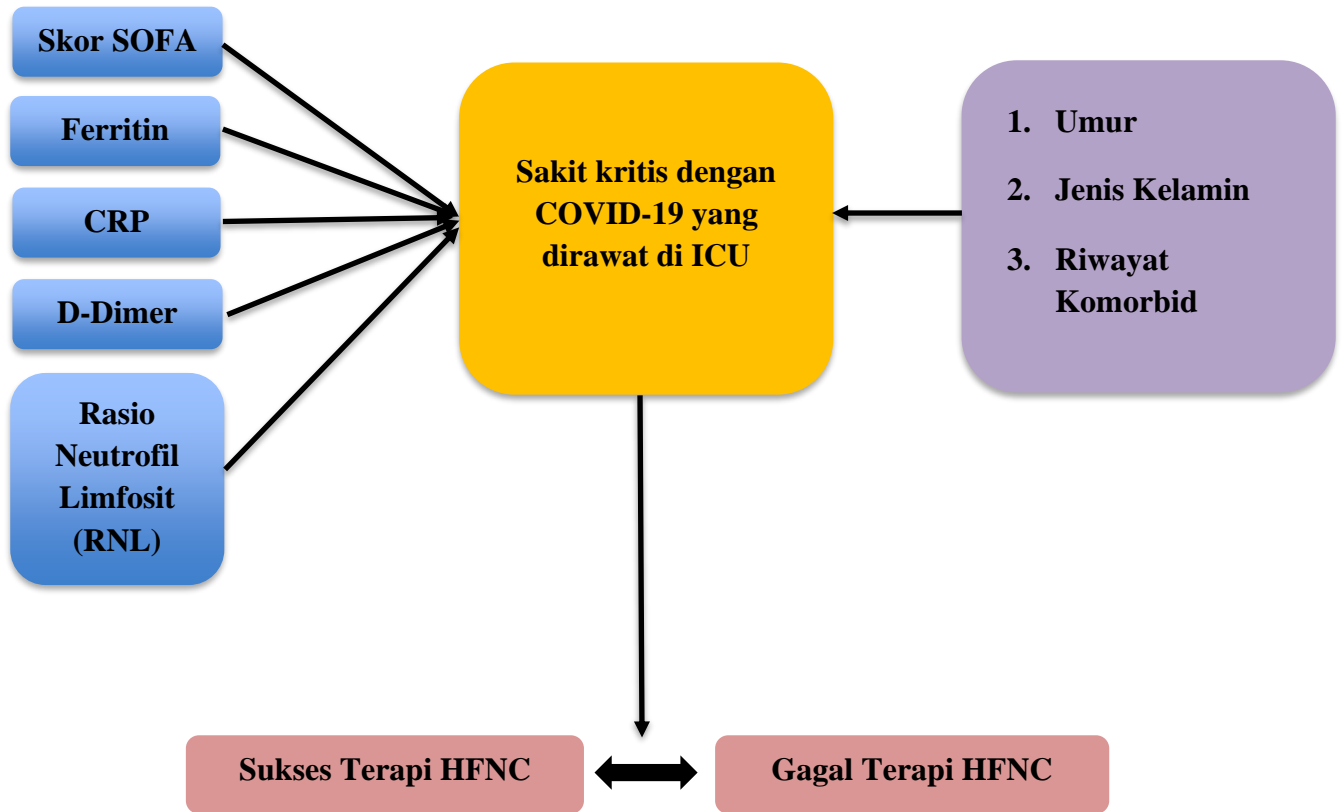
Pemberian HFNC dilakukan selama 1 jam, kemudian lakukan evaluasi. Jika pasien mengalami perbaikan dan mencapai kriteria ventilasi aman (indeks ROX  $>4.88$  pada jam ke 2, 6, dan 12 menandakan bahwa pasien tidak membutuhkan ventilasi invasif, sementara ROX  $<3.85$  menandakan risiko tinggi untuk kebutuhan intubasi. Jika pada evaluasi (1–2 jam pertama), parameter keberhasilan terapi oksigen dengan HFNC tidak tercapai atau terjadi perburukan klinis pada pasien maka harus dipertimbangkan untuk menggunakan metode ventilasi invasif atau trial NIV. De-eskalasi bertahap pada penyapihan dengan perangkat HFNC, dimulai dengan menurunkan FiO<sub>2</sub> 5-10%/1-2 jam hingga mencapai fraksi 30%, selanjutnya flow secara bertahap 5-10 L/12 jam) hingga mencapai 25 L.<sup>(46)</sup>



### BAB III KERANGKA TEORI



**BAB IV**  
**KERANGKA KONSEP**



**Keterangan:**

**VARIABEL BEBAS**

**VARIABEL KENDALI**

**VARIABEL ANTARA**

**VARIABEL TERGANTUNG**