

KARYA AKHIR

**KEANDALAN SKOR APACHE II SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS
PADA PASIEN SAKIT KRITIS DENGAN COVID-19 di ICU *INFECTION*
CENTER RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*Reliability of APACHE II Score as a Predictor of Mortality in Critically Ill
COVID-19 Patients in ICU Infection Center Dr. Wahidin Sudirohusodo
Central General Hospital Makassar*

ARIEF PRASETYO

C113215201



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**KEANDALAN SKOR APACHE II SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS
PADA PASIEN SAKIT KRITIS DENGAN COVID-19 di ICU *INFECTION*
CENTER RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Karya Akhir

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

Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan Oleh:

ARIEF PRASETYO

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

KEANDALAN SKOR APACHE II SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS PADA
PASIEN SAKIT KRITIS DENGAN COVID-19 di ICU *INFECTION CENTER*
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh :

ARIEF PRASETYO

Nomor Pokok : C113215201

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 18 Februari 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,



Dr. dr. Syamsu Hilal Salam, Sp. An-KIC
NIP. 196111221996031001

Pembimbing Pendamping,



dr. Haizah Murdin, M. Kes, Sp.An-KIC
NIP. 198104112014042001

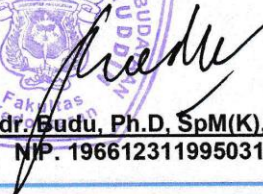
*A*Plt. Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001



Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Budu, Ph.D, SpM(K), M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Arief Prasetyo

No. Pokok : C113215201

Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “ Keandalan Skor APACHE II sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien Sakit Kritis dengan COVID-19 di ICU *Infection Center* RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar ” 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.

Makasar, April 2021

Yang menyatakan,



Arief Prasetyo

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Segala puji dan syukur penulis dipanjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir ini. Shalawat dan salam, semoga senantiasa tercurah kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan PPDS-I Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Univeritas Hasanuddin Makassar.

Karya tulis ilmiah ini tidak mungkin dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah membimbing, memberi dorongan motivasi dan memberikan bantuan moril dan materiil. Mereka yang berjasa tersebut, dengan ungkapan takzim dan rasa hormat penulis kepadanya adalah :

1. Dr. dr. Syamsul H. Salam, SpAn-KIC sebagai Pembimbing Utama, yang senantiasa memberi masukan, bimbingan, waktu, tenaga dan pikiran dalam menyelesaikan karya ini.
2. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-KIC sebagai Pembimbing Pendamping, yang senantiasa memberi ide, motivasi, bimbingan, waktu dan tenaga dalam menyelesaikan karya ini.

3. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai pembimbing statistik atas bimbingan dan saran yang diberikan dari penyusunan proposal hingga penyelesaian penelitian ini.
4. Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN-FIPM sebagai Ketua Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
5. dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, SpAn-KMN-KNA, sebagai Kepala Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/ RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Penguji dalam karya ilmiah akhir ini.
6. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis ucapkan atas bantuan serta bimbingan yang telah diberikan selama ini.
7. Rektor Universitas Hasanuddin dan Dekan Fakultas Kedokteran yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti PPDS-I Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
8. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dalam dan luar kota yang telah memberi kesempatan dan fasilitasnya dalam melakukan praktek ilmu anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.

9. Kepada orang tua saya tercinta Bapak Sutopo, Ibu Puji Utami, Ibu Zaenab AR, dan Bapak Joko, Istriku dr.Noor Intan Sari, Anak-anakku Qisya, Kholif, Qiana, serta Adikku Hata Riyandoko & Sundari yang telah memberikan dukungan dalam segala hal sehingga penulis dapat mencapai tahap sekarang ini.
10. Seluruh teman sejawat PPDS-1 Anesthesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
11. Seluruh staf karyawan/karyawati Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, rasa hormat dan terima kasih penulis haturkan atas bantuan yang telah diberikan selama ini.
12. Kepada semua pihak yang telah membantu penulis selama menjalani pendidikan yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini masih belum sempurna, untuk itu dibutuhkan kritik dan saran yang sifatnya membangun demi penyempurnaan penulisan selanjutnya. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat untuk semua.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Makassar, April 2021

Arief Prasetyo

ABSTRAK

ARIEF PRASETYO. Keandalan Skor APACHE 11 sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien Sakit Kritis dengan COVID-19 di ICU Infection Center RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (dibimbing oleh Syamsul Hilal Salam dan Haizah Nurdin).

Penelitian ini bertujuan mengetahui keandalan skor APACHE II dalam memprediksi mortalitas pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di Unit Perawatan Intensif (ICU).

Penelitian ini merupakan penelitian observasional retrospektif dengan mengambil data pada rekam medis pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU Infection Center RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai 1 April 2020 - 30 November 2020. Data yang terkumpul diuji dengan uji statistik Koimogrov-Smimov untuk melihat normalitas distribusi data. Uji hipotesis dilakukan dengan menggunakan Uji Mann-Whitney. Nilai Area Under Curve (AUC) dan *cut off* ditentukan dengan analisis kurva Receiver Operating Characteristic (ROC). Semua nilai prognostik dan analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik multipel.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 120 pasien sakit kritis dengan Covid-19 di ICU Infection Center RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dinilai dengan sistem skor APACHE II. Skor APACHE II lebih tinggi pada subjek yang nonsurvive (19,12) dibandingkan dengan subjek yang survive (12,3). Hal ini menunjukkan korelasi signifikan antara skor APACHE II yang tinggi dengan mortalitas. Nilai AUC didapatkan 0,955 ($p < 0.001$) yang berarti skor APACHE II merupakan prediktor yang baik untuk menilai mortalitas. Nilai *cut off* skor APACHE II berdasarkan perhitungan optimal untuk prediksi mortalitas pada studi ini adalah 15, dengan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi adalah 94%, 79,4%, 80,6%, 94,3%, dan 86,7% secara berurutan. Analisis multivariat variabel APACHE II menunjukkan bahwa skor GCS, laju nadi, usia, dan kadar kalium berhubungan dengan mortalitas.

Kata kunci Skor APACHE II, Mortalitas, COVID-19, Sakit Kritis, ICU



ABSTRACT

ARIEF PRASETYO. *Reliability of APACHE II Score as A Predictor of Mortality in Critically ill Patients with COVID-19 in ICU Infection Center Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar* (Supervised by **Syamsul Hilal Salam** and **Haizah Nurdin**)

The purpose of this study is investigating the reliability of the APACHE II score assessment in predicting mortality in critically ill patients with COVID-19 in Intensive Care Unit (ICU).

This study is an retrospective observational study. Data were collected from medical records of critically ill patients in ICU Infection Center Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar, since April 1st to November 30th, 2020. Kolmogorov-Smirnov statistical test was performed to assess the normality of the distribution of APACHE II score data. Statistical hypothesis testing used Mann-Whitney test. The value of Area Under Curve (AUC) and cut off value were determined using Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis. All prognostic value and multivariate analysis were performed using multiple logistic regression test.

A total of 120 critically ill patients with COVID-19 in ICU Infection Center Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar are assessed with APACHE II scoring system. APACHE II score is found significantly higher in non-survival subjects (19.12), compared to survival (12.3), which indicates a significant correlation between high APACHE II score and mortality. The AUC value obtained is 0.955 ($p < 0.001$) which indicates that the APACHE II score has a good predictive value for mortality. The cut off value of APACHE II score based on optimal cut off calculation for mortality prediction in this study is 15, with sensitivity, specificity, positive prediction value, negative prediction value, and accuracy, were 94%, 79.4%, 80.6%, 94.3%, and 86.7%, consecutively. Multivariate analysis to APACHE II variables in this study shows that GCS score, pulse rate, age, and kalium level are related to mortality.

Keywords: APACHE II Score, Mortality, COVID-19, Critically III, ICU



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Hipotesis Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Sistem Skoring APACHE II	7
2.2 Penyakit Virus Corona 2019 (COVID-19)	16
2.3 Patofisiologi	20
2.4 Faktor Risiko dan Mortalitas	24
2.5 Manifestasi Klinis	26
2.6 Pemeriksaan Laboratorium	30
2.7 Pemeriksaan Radiologi	34
2.8 Penatalaksanaan	36
BAB III. KERANGKA TEORI	41
BAB IV. KERANGKA KONSEP	42

BAB V. METODOLOGI PENELITIAN	43
5.1 Desain Penelitian	43
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian	43
5.3 Populasi Penelitian	43
5.4 Sampel Penelitian dan Pengambilan Sampel	43
5.5 Perkiraan Besaran Sampel	44
5.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44
5.7 Izin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik ..	45
5.8 Metode Kerja.....	45
5.9 Alur Penelitian	47
5.10 Identifikasi dan Klasifikasi variabel	48
5.11 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	48
5.12 Pengolahan dan Analisis Data.....	51
5.13 Jadwal Penelitian	53
5.14 Personalia Penelitian.....	54
BAB VI. HASIL PENELITIAN	55
6.1 Karakteristik Sampel.....	55
6.2 Analisis Skor APACHE II	56
6.3 Analisis Kurva ROC Skor APACHE II	58
6.4 Analisis Multivariat.....	59
BAB VII. PEMBAHASAN	61
7.1 Karakteristik Sampel.....	61
7.2 Analisis Skor APACHE II.....	63
7.3 Analisis Kurva ROC Skor APACHE II.....	65
7.4 Analisis Multivariat.....	66
7.5 Keterbatasan Penelitian	69
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	71
DAFTAR PUSTAKA	72

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
BAB II		
Tabel 1.	Acute Physiology Score (APS).....	10
Tabel 2.	Skor Penyakit Kronik.....	10
Tabel 3.	Skor Umur	12
Tabel 4.	Interpretasi Skor.....	13
BAB VII		
Tabel 1.	Sebaran sampel berdasarkan jenis kelamin	55
Tabel 2.	Sebaran sampel berdasarkan luaran	55
Tabel 3.	Perbandingan skor APACHE II menurut luaran	56
Tabel 4.	Perbandingan antara mortalitas menurut skor APACHE II yang diperoleh dalam penelitian ini dengan skor referensi	57
Tabel 5.	Perhitungan nilai prognostik.....	59
Tabel 6.	Urutan variabel skor APACHE II yang paling signifikan berhubungan dengan mortalitas	60

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
BAB II	
Gambar 1. Struktur Coronavirus	18
Gambar 2. Replikasi Corona Virus Sars CoV-2	21
BAB III	
Gambar 3. Kerangka Teori	41
BAB IV	
Gambar 4. Kerangka Konsep	42
BAB VII	
Gambar 1. Perbandingan skor APACHE II menurut luaran	57
Gambar 2. Kurva ROC skor APACHE II terhadap mortalitas.....	58

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sekelompok infeksi pneumonia akut dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang dikenal sebagai *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) terjadi pertama kali di Wuhan China pada bulan Desember 2019. Penyakit ini menyebar dengan cepat ke seluruh China dan beberapa negara lain dalam waktu kurang dari 1 bulan. 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. Pada tanggal 12 Maret 2020, WHO mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi. Hingga pertengahan bulan Februari 2021 dilaporkan sekitar 110 juta kasus kumulatif dengan 2,5 juta kematian. Persentase kematian pasien di rawat inap adalah 4,3-11%. Kematian 28 hari dari pasien kritis dilaporkan menjadi 61,5%, yang cukup berarti. Negara Indonesia juga terdampak pandemi ini dengan total kasus 1,2 juta dan 33 ribu kematian yang tercatat sampai dengan pertengahan bulan Februari 2021 (Gralinski LE & Menachery VD., 2020; Wu F dkk., 2020; Zhu N dkk., 2020; Chen N dkk., 2020; Wang D dkk., 2020).

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 (Zou X dkk., 2020).

Memperkirakan mortalitas pasien di ICU sangat penting, baik secara klinis maupun administrasi. Prediksi mortalitas pasien ini bukanlah merupakan penilaian dari kinerja ICU, tetapi untuk memperkirakan pasien saat keluar dari ICU dapat membantu memantau keadaan pasien dan memberikan informasi mengenai kelanjutan dari pasien yang berhubungan dengan keadaan penyakit pasien sehingga dapat dijadikan panduan untuk keputusan terapi selanjutnya. Manfaat sistem penilaian ini adalah untuk menilai prognosis pasien, menilai kualitas pelayanan, dan membuat homogenitas sampel dalam suatu penelitian di ICU. Sistem penilaian yang baik dapat memperkirakan prognosis pasien dengan akurat, yang akan membantu klinisi dalam melakukan triase/pemilahan pasien dan mengambil keputusan kelanjutan terapi, apakah akan dihentikan terapinya (*withdrawing*), tidak ditingkatkan terapinya (*withholding*), atau terapi tetap akan dilanjutkan (Sunaryo A dkk., 2012; Gregoire G & Russell JA., 1998; COVID-19 Coronavirus pandemic, 2021).

Sistem penilaian yang dipakai pada pasien *critically ill* dapat dibagi dalam dua kategori, yaitu kategori spesifik untuk suatu organ atau

penyakit dan kategori umum untuk semua pasien ICU. Sistem penilaian yang lazim digunakan di ICU beberapa negara termasuk Indonesia serta digunakan sebagai standar baku adalah skor *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II, biasanya digunakan untuk menilai keparahan penyakit dan memperkirakan mortalitas rumah sakit pada penyakit kritis umum. Model ini menggunakan nilai terendah dari 12 variabel fisiologis yang diukur selama 24 jam pertama setelah masuk di ICU, dengan evaluasi kesehatan kronis pasien dan diagnosis saat masuk, untuk memprediksi mortalitas. Semakin besar nilai APACHE II seseorang, semakin berat penyakit yang diderita pasien tersebut dan semakin besar risiko mortalitasnya. Sistem penilaian ini juga dapat digunakan untuk menilai kematian/mortalitas akibat COVID-19 (Gregoire G & Russell JA., 1998; APACHE II., 2020; Mustikawati SR dkk., 2016; Richards G., 2011; Sun D dkk., 2017; Halim DA dkk., 2009; Knaus WA dkk., 1985).

Uji kesahihan pada suatu sistem penilaian bertujuan untuk menilai kemampuan sistem tersebut dalam memprediksi keluaran yang berupa keparahan penyakit, kematian atau beratnya disfungsi organ pada pasien di ICU. Uji kesahihan tersebut terdiri atas *goodness of fit* (yang terdiri atas diskriminasi dan kalibrasi) dan *uniformity of fit* (Sugiman T., 2011; Wibowo P dkk., 2011).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai skor APACHE II dalam memprediksi mortalitas pasien yang dirawat di ICU. Penelitian Zou et al di Wuhan China menyimpulkan bahwa skor APACHE II merupakan

alat klinis yang efektif untuk memprediksi mortalitas pada pasien COVID-19. Skor APACHE II lebih dari atau sama dengan 17 sebagai indikator peringatan dini kematian dan dapat memberikan panduan untuk membuat keputusan klinis lebih lanjut. Penelitian lain oleh Qiao dan Naved juga menyatakan bahwa skor APACHE II dapat memprediksi mortalitas pasien kritis secara akurat dan bermanfaat untuk mengklasifikasikan pasien sesuai dengan tingkat keparahan penyakitnya. Sedangkan penelitian yang telah dilakukan di Indonesia oleh Andrias dan Brahmi didapatkan hasil bahwa APACHE II memiliki kemampuan yang baik juga dalam memprediksi mortalitas pasien yang dirawat di ICU (Zou X dkk., 2020; Qiao Q dkk., 2012; Naved SA dkk., 2011; Andrias dkk., 2017; Brahmi NH dkk., 2016).

Berbagai hal yang telah dipaparkan tersebut, menyebabkan peneliti ingin meneliti nilai prediksi kematian berdasarkan skor APACHE II. Di Indonesia, penelitian mengenai keandalan skor APACHE II pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU belum pernah dilakukan sementara jumlah penderita dan mortalitas terus meningkat. Oleh karena itu, penelitian ini menjadi penting sehingga dapat menjadi masukan untuk keperluan manajemen pasien COVID-19 di masa mendatang.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas maka permasalahan yang akan diteliti adalah bagaimana keandalan penilaian skor APACHE II dalam

memprediksi mortalitas pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU *Infection Center* RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui keandalan skor APACHE II dalam memprediksi mortalitas pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU *Infection Center* RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

2. Tujuan Khusus

- a. Menghitung skor APACHE II pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.
- b. Memaparkan mortalitas pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.
- c. Menguji keandalan skor APACHE II dalam memprediksi mortalitas pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.
- d. Menguji korelasi skor APACHE II terhadap mortalitas pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.
- e. Menentukan nilai *cut off* skor APACHE II untuk prediksi mortalitas pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.

1.4. Hipotesis Penelitian

Skor APACHE II dapat diandalkan untuk memprediksi mortalitas pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU. Skor APACHE II yang

tinggi berkorelasi dengan peningkatan mortalitas pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Sebagai sumber ilmiah untuk mengetahui penilaian skor APACHE II dan penerapannya pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 yang *survive* dan *non survive* 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

2.1. SISTEM SKORING APACHE II

Skor *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II merupakan sistem penilaian yang digunakan secara teratur di ICU. Model APACHE pertama kali disajikan oleh Knaus et al. pada tahun 1981. Model ini digunakan untuk mengklasifikasikan pasien menurut tingkat keparahan fisiologis mereka menggunakan catatan medis untuk mengukur tingkat keparahan penyakit. APACHE II, yang telah diterbitkan oleh Knaus et al. pada tahun 1985 sebagai versi terbaru dari APACHE I, mengecualikan pasien berusia 16 tahun atau kurang, yang mengalami luka bakar dan penyakit arteri koroner dan mereka yang tinggal kurang dari 8 jam di ICU. APACHE II dikembangkan dan divalidasi dari 5030 pasien *non coronary artery bypass* atau pasien dengan luka bakar yang dimasukkan ke ICU di Amerika Serikat. Ini diukur berdasarkan keparahan penyakit pada 12 parameter fisiologis dasar, termasuk suhu tubuh, tekanan arteri sentral, denyut jantung, frekuensi pernapasan, AaDO₂ atau PaO₂, pH arteri, serum Na⁺, serum K⁺, kreatinin, hematokrit, jumlah sel darah putih, dan *Glasgow Coma Scale* (GCS), bersama dengan usia dan status kesehatan sebelumnya (Knaus WA dkk., 1985; Knaus WA dkk., 1981).

Variabel fisiologis ini menunjukkan nilai terburuk yang tercatat selama 24 jam pertama masuk ICU dan digabungkan dengan tingkat

faktor risiko yang terkait dengan peningkatan usia dan hasil evaluasi kesehatan kronis (pembedahan baru-baru ini, riwayat kegagalan organ parah, dan sistem kekebalan yang lemah) untuk dihasilkan skor keparahan. Artinya, skor APACHE II adalah penjumlahan dari pengukuran fisiologis dasar, usia dan nilai evaluasi kesehatan kronis (Knaus WA dkk., 1985).

Untuk memprediksi hasil, risiko kematian di rumah sakit dihitung dengan menggabungkan skor APACHE II dengan koefisien tertimbang Knaus untuk berbagai jenis penyakit. Nantinya hal ini ditentukan sesuai dengan kebutuhan untuk pembedahan darurat dan kategori diagnostik yang membutuhkan masuk ICU. Sistem penilaian APACHE II telah diterapkan pada pasien dengan pankreatitis dengan atau tanpa sepsis, infark miokard akut, gagal ginjal akut, gagal hati, pasca transplantasi hati, penyakit paru obstruktif kronik, karsinoma orofaringeal, trauma, dan infeksi abdomen dengan hasil yang bervariasi (Halim DA dkk., 2009).

APACHE II akan berfungsi baik jika jenis kasus yang dinilai serupa dengan kasus dasar yang digunakan untuk pengembangannya. Kelemahannya adalah dengan meningkatnya manajemen kesehatan, maka penilaian dapat menjadi *over estimate* dalam hal memprediksi mortalitas. Modifikasi dari skor lama tidak selalu secara langsung dapat mengatasi masalah kalibrasi, oleh karena itu diperlukan sistem pengembangan yang menggunakan data dasar yang lebih lengkap (Taofik S dkk., 2015).

Sistem skoring APACHE II mengklasifikasikan beratnya penyakit dengan menggunakan prinsip dasar fisiologi tubuh untuk menggolongkan prognosis penderita terhadap resiko kematian. Skor APACHE II terdiri dari 3 kelompok, yaitu skor fisiologis akut (12 variabel, dengan nilai maksimum 60), skor penyakit kronis (maksimum 5), dan skor umur (maksimum 6), hingga seluruhnya bernilai 71 (Knaus WA dkk., 1985).

Skor fisiologis akut terdiri dari: (Knaus WA dkk., 1985).

1. Tingkat kesadaran yang ditentukan dengan menggunakan *Glasgow Coma Scale* (GCS) dan skornya dihitung dengan 15 dikurangi GCS.
2. Temperatur rektal dengan rentang skor 0-4.
3. Tekanan darah rerata/ *Mean Arterial Pressure* (MAP) dengan rentang skor 0-4.
4. Frekuensi denyut jantung dengan rentang skor 0-4.
5. Frekuensi pernapasan dengan rentang skor 0-4.
6. Kadar hematokrit dengan rentang skor 0-4.
7. Jumlah leukosit dengan rentang skor 0-4.
8. Kadar natrium serum dengan rentang skor 0-4.
9. Kadar kalium serum dengan rentang skor 0-4.
10. Kadar kreatinin serum dengan rentang skor 0-8.
11. Kadar keasaman atau pH darah dengan rentang skor 0-4.
12. Tekanan parsial oksigen (PaO_2) darah dengan rentang skor 0-4.

Penentuan sistem skoring APACHE II untuk masing-masing variabel adalah sebagai berikut: (Knaus WA dkk., 1985).

Tabel 1. *Acute Physiology Score (APS)*

Variabel fisiologis	Range abnormal tinggi					Range abnormal rendah			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature C	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
TAR (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frekuensi jantung (respon ventrikel)	≥180	140-179	110-139		10-109		55-69	40-54	≤39
Frekuensi nafas (terventilasi atau tidak)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksigenasi: A-aDO ₂ atau PaO ₂ (mmHg)									
a. FiO ₂ > 0,5 (A-aDO ₂)	≥500	350-499	200-349		<200				
b. FiO ₂ < 0,5 (PaO ₂)>7,7					PO ₂ >70	PO ₂ 61-70		PO ₂ 55-60	PO ₂ ≤55
pH arteri	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	≤7,15
HCO ₃ plasma (vena mEq/L) Tidak dipilih, kecuali jika tidak ada AGD	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	≤15
Natrium plasma (mEq/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Kalium plasma (mEq/L)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		≤2,5
Kreatinin plasma (mg/dL) Beri skor dua kali lipat pada gagal ginjal akut	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematokrit (%)	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		≤20
Sel Darah putih (total/mm ³) (x1000)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		≤1
GCS Skor = 15 – GCS actual									

Dikutip dari: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13:818-29.

Tabel 2. Skor penyakit kronis

Penyakit kronis	Poin
Tanpa riwayat insufisiensi sistem organ atau <i>immunocompromised</i>	0
Dengan riwayat insufisiensi sistem organ atau <i>immunocompromised</i>	2

- Pasca pembedahan elektif	5
- Pasca pembedahan emergensi atau non operatif	

Dikutip dari: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13:818-29.

Definisi insufisiensi organ dan kondisi *immunocompromised* telah dibuktikan terjadi sebelum pasien masuk rumah sakit dan dikonfirmasi dengan kriteria di bawah ini: (Knaus WA dkk., 1985).

1. Hepar : sirosis yang dibuktikan dengan biopsi dan hipertensi portal yang terdokumentasi; riwayat perdarahan traktus gastrointestinal akibat hipertensi portal; riwayat gagal hepar/ensefalopati/koma.
2. Kardiovaskular : *New York Heart Association (NYHA) Class IV*.
3. Respirasi : Penyakit vaskular, kronik restriktif, dan obstruktif yang mengakibatkan restriksi latihan yang berat (contoh tidak mampu menaiki tangga atau melakukan pekerjaan rumah tangga; hipoksia kronis yang terdokumentasi, hiperkapnea, polisitemia sekunder, hipertensi pulmonal yang berat (>40 mmHg), tergantung pada ventilator).
4. Renal : menjalani dialisis kronis.
5. *Immunocompromised* : pasien dengan terapi yang mengakibatkan penekanan resistensi terhadap infeksi (contoh immunosupresi, kemoterapi, radiasi, steroid jangka panjang atau pemberian steroid dosis tinggi, atau di diagnosis dengan penyakit yang mengakibatkan

penekanan resistensi terhadap infeksi seperti leukemia, limfoma dan *Acquired Immuno Deficiency Syndrome*).

Skor penyakit kronis atau kondisi premorbid ditentukan berdasarkan riwayat penyakit yang menyangkut kelainan organ hepar (sirosis, perdarahan traktus gastrointestinal bagian atas akibat hipertensi portal, ensefalopati sampai koma), kardiovaskular (dekompensasi kordis derajat IV), pulmo (hipertensi pulmonal, hipoksia kronis), ginjal (hemodialisis/peritoneal dialisis kronis), gangguan imunologi (sedang dalam terapi immunosupresi, kemoterapi, radiasi, steroid jangka panjang atau dosis tinggi, menderita penyakit yang menekan pertahanan terhadap infeksi, misalnya leukemia, limfoma, atau AIDS) dalam waktu 8 bulan sebelum sakit atau dirawat; bila didapatkan salah satu diantaranya maka diberi nilai 5. Selain itu untuk pasca bedah darurat diberi nilai 5; sedangkan untuk pasca bedah elektif diberi nilai 2 (Knaus WA dkk., 1991).

3. Usia

Skor untuk umur ditentukan berdasarkan sebagai berikut: (Knaus WA dkk., 1985).

Usia	Poin
< 44	0
45-54	2
55-65	3
65-74	5
>75	6

4. Interpretasi skor

Besar skor APACHE II didapatkan dengan menjumlahkan ketiga kelompok penilaian tersebut di atas (skor APS + skor penyakit kronis + skor usia) (Knaus WA dkk., 1985).

Skor	Angka kematian (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	80

Beberapa tahun kemudian Knaus et al. melakukan revisi APACHE II menjadi APACHE III yang dipublikasikan pada tahun 1991. APACHE III memiliki struktur yang mirip dengan versi sebelumnya APACHE II, didasarkan pada perubahan fisiologis akut, usia dan evaluasi kesehatan kronis. Skor APACHE III (kisaran 0 sampai 299) berdasarkan pada 17 variabel fisiologis termasuk 12 variabel dasar, produksi urin dalam 24 jam pertama, nitrogen urea darah, albumin, bilirubin, dan glukosa. Juga menilai usia dan tujuh penyakit kronis (immunodefisiensi, gagal hati,

limfoma, metastasis, leukemia, kerusakan imun, dan sirosis hati). Tidak seperti versi sebelumnya, APACHE III dapat diterapkan setiap saat selama ICU tetap menghasilkan persamaan yang memprediksi mortalitas. Dilaporkan bahwa peningkatan 5 poin skor APACHE III berhubungan dengan peningkatan mortalitas, dan korelasi bermakna secara statistik. Selain sifatnya yang umum digunakan untuk mengukur keparahan penyakit, skor APACHE III dapat digunakan untuk membandingkan hasil pengobatan antara pasien penyakit risiko rendah dengan pasien risiko mortalitas tinggi dan untuk mendiagnosis atau menetapkan kriteria untuk masuk ICU (Knaus WA dkk., 1991).

APACHE IV yang diterbitkan pada tahun 2006 memiliki akurasi yang lebih baik karena masalah dari sistem sebelumnya telah dimodifikasi dan diperbaiki. Sistem penilaian ini meliputi pasien yang menjalani rekonstruksi arteri koroner untuk pertama kalinya. Skor APACHE IV dihitung untuk pasien yang tidak memiliki konstruksi arteri koroner melalui analisis statistik perubahan fisiologis akut pada hari pertama masuk ICU (skor APACHE III), usia, status kesehatan kronis, diagnosis masuk, lokasi pasien sebelum di ICU, lama rawat inap sebelum di ICU, operasi darurat, perhitungan nilai GCS (ya/tidak), pengukuran ulang nilai GCS, PaO_2/FiO_2 , dan seterusnya. Variabel APACHE IV untuk pasien yang menjalani rekonstruksi arteri koroner konstruksi lebih jauh tersegmentasi dan termasuk keadaan operasi darurat, riwayat rekonstruksi arteri koroner, jenis kelamin (wanita), jumlah pembuluh darah di transplantasi, arteri

payudara internal, infark miokard di rumah sakit, lama rawat inap sebelum di ICU dan diabetes untuk analisis statistik. Namun, penggunaan APACHE IV terbatas karena alasan berikut: pertama, peningkatan kompleksitas model tersebut membutuhkan perangkat lunak yang ditunjuk untuk menerapkannya. Kedua, sebagai sistem yang dikembangkan dalam pengaturan ICU di Amerika Serikat, mungkin ada perbedaan pada sumber daya ICU, sistem klasifikasi dan tempat tidur ICU yang tersedia, dibandingkan dengan negara lain (Zimmerman JE dkk., 2006).

Penggunaan sistem skor di ICU membutuhkan analisis akurasi dan disesuaikan dengan kondisi ICU tersebut. Sistem skor APACHE II merupakan salah satu sistem skor paling banyak digunakan untuk analisis kualitas ICU, penelitian berbagai penyakit dan terapi terbaru suatu penyakit pada pasien rawat ICU. Sistem skor APACHE II lebih diterima karena data yang dibutuhkan untuk menentukan skor lebih sederhana, definisi tiap variabel jelas dan reproduksibel serta dikumpulkan dari pemeriksaan rutin pasien di ICU (Handayani D dkk., 2014).

Berbagai penelitian juga menunjukkan sistem skor APACHE II memiliki sensitivitas yang baik. Penelitian Markgraf et al. di ruang perawatan intensif Jerman yang merawat berbagai kasus, menunjukkan angka kematian lebih sesuai dengan nilai prediksi APACHE II dibandingkan dengan APACHE III dan SAPS II yang lebih tinggi. Penelitian Chiavone di sebuah ICU di Brazil menunjukkan indeks prognostik APACHE II berguna untuk mengelompokkan pasien

berdasarkan derajat berat penyakit dan untuk menentukan laju mortalitas pasien. Semakin tinggi skor APACHE II, semakin tinggi pula angka kematiannya (Markgraf R dkk., 2000; Chiavone PA dkk., 2003)

2.2. Penyakit Virus Corona 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 ICU, ventilator, dan tenaga medis sangat penting. Perbedaan jumlah ketersediaan sumber daya di beberapa negara, tidak adanya data tentang perjalanan klinis COVID-19 dan perkembangan pesat penyebaran pandemi ini, dengan waktu tindak lanjut yang singkat, tidak memungkinkan untuk mengambil keputusan yang tepat dan seimbang. Misalnya data yang akurat tentang hasil klinis (kematian atau pulang/dipindahkan dari ICU) pasien terventilator akan memungkinkan perencanaan distribusi dan penggunaan ventilator yang lebih baik (Amit M dkk., 2020).

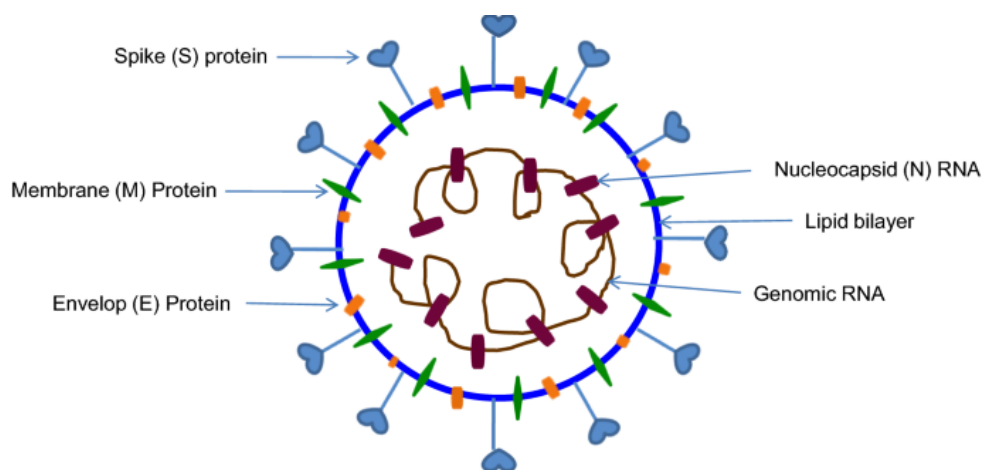
Analisis isolat dari saluran respirasi bawah pasien tersebut menunjukkan penemuan Coronavirus tipe baru, yang diberi nama COVID-19 oleh WHO. Pada tanggal 11 Februari 2020, WHO memberi nama penyakitnya menjadi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Coronavirus

tipe baru ini merupakan tipe ketujuh yang diketahui di manusia. SARS-CoV-2 diklasifikasikan pada genus beta Coronavirus. Pada 10 Januari 2020, sekuensing pertama genom SARS-CoV-2 teridentifikasi dengan 5 subsekuens dari sekuens genom virus dirilis. Sekuens genom dari Coronavirus baru (SARS-CoV-2) diketahui hampir mirip dengan SARS-CoV dan MERS-CoV (Wang Z dkk., 2020; Burhan E dkk., 2020).

Virus SARS-CoV-2 adalah anggota famili Coronaviridae dan ordo Nidovirales. Famili terdiri dari dua subfamili, Coronavirinae dan Torovirinae. Subfamili Coronavirinae dibagi menjadi empat genera: (a) Alphacoronavirus termasuk *Human Corona Virus* (HCoV)-229E dan HCoV-NL63; (b) Betacoronavirus termasuk HCoV-OC43, *Severe Acute Respiratory Syndrome Human Corona Virus* (SARS-HCoV), HCoV-HKU1, dan *Middle Eastern Respiratory Syndrome Corona Virus* (MERS-CoV); (c) Gammacoronavirus termasuk virus pada ikan paus dan burung; (d) Deltacoronavirus termasuk virus yang diisolasi dari babi dan burung. SARS-CoV-2 adalah tergolong Betacoronavirus bersama dengan dua virus yang sangat patogen, SARS-CoV dan MERS-CoV. SARS-CoV-2 adalah virus yang berkapsul dan sense positif untai tunggal RNA (+ssRNA) (Harapan H dkk., 2020).

Coronavirus memiliki 4 struktur protein yaitu : spike (S), membran (M), kapsul € 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 (Yuki K dkk., 2020).



Gambar 1. Struktur Coronavirus

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

Banyak kasus awal COVID-19 dikaitkan dengan pasar grosir makanan laut Huanan yang menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 ditularkan dari hewan ke manusia. Namun studi genom telah memberikan bukti bahwa virus dibawa dari tempat lain, namun tidak diketahui, di mana penyebaran di dalam pasar lebih cepat, meskipun penularan dari manusia ke manusia mungkin telah terjadi lebih awal. Kluster anggota keluarga yang terinfeksi dan pekerja medis telah mengkonfirmasi adanya penularan dari orang ke orang. Setelah 1 Januari, kurang dari 10% pasien memiliki paparan pasar dan lebih dari 70% pasien tidak memiliki paparan ke pasar. Penularan dari orang ke orang diperkirakan terjadi di antara kontak dekat terutama melalui droplet pernapasan ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin. *Fomites* mungkin merupakan sumber penularan yang besar, karena SARS-CoV telah ditemukan bertahan pada permukaan hingga 96 jam dan virus korona lainnya hingga 9 hari (Harapan H dkk., 2020).

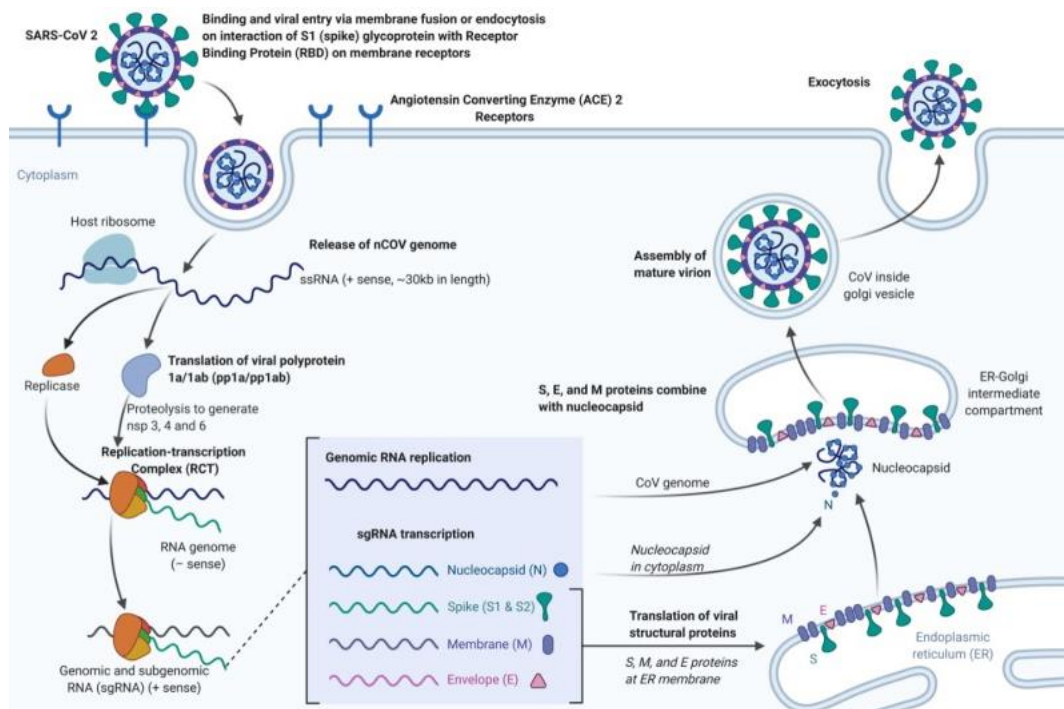
Sama dengan patogen penyakit pernapasan lain, termasuk flu dan rhinovirus, transmisi pada COVID-19 telah dipercaya melalui droplet pernapasan (partikel > diameter 5-10 μ m) melalui batuk dan bersin. Transmisi aerosol juga merupakan kemungkinan penyebaran virus ini dalam ruang tertutup. Analisis data 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 (Casella M dkk., 2020).

Apabila dibandingkan dengan SARS, Pneumonia COVID-19 cenderung lebih rendah dari segi angka kematian. Angka kematian SARS mencapai 10% dan MERS 37%. Akan tetapi saat ini tingkat infektivitas virus COVID-19 ini diketahui setidaknya setara atau lebih tinggi dari SARS-CoV. Hal ini ditunjukkan oleh R0-nya, dimana penelitian terbaru menunjukkan R0 dari virus pneumonia SARS-CoV-2 ini adalah 4,08. Sebagai perbandingan, R0 dari SARS-CoV adalah 2,0 (Xu H dkk., 2020; Wan Y dkk., 2020).

2.3. 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 (Harapan H dkk., 2020).



Gambar 2. Replikasi Corona Virus SARS-CoV-2

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. 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 (Yuki K dkk., 2020; Xu H dkk., 2020).

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 (Yuki K dkk., 2020; Jin Y dkk., 2020).

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 α , dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α (Yuki K dkk., 2020; Berangere S. Joly dkk., 2020).

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) (Yuki K dkk., 2020; Berangere S. Joly dkk., 2020).

2.4. Faktor Risiko dan Mortalitas

Kejadian infeksi SARS-CoV-2 paling sering terlihat pada pasien pria dewasa dengan median usia pasien antara 34 dan 59 tahun. SARS-CoV-2 juga lebih mungkin menginfeksi orang dengan penyakit penyerta kronis seperti penyakit kardiovaskular, serebrovaskular, dan diabetes. Proporsi kasus berat yang paling tinggi terjadi pada orang dewasa berusia ≥ 60 tahun, dan pada orang dengan kondisi dasar tertentu, seperti penyakit kardiovaskular, serebrovaskular, dan diabetes. Manifestasi yang parah mungkin juga terkait dengan infeksi bakteri dan jamur (Harapan H dkk., 2020).

Penyakit penyerta yang paling umum adalah hipertensi dan obesitas. Alasan utama masuknya pasien di ICU adalah gagal napas akut, meskipun skor SOFA menunjukkan lebih dari satu disfungsi organ. Gangguan hemodinamik yang membutuhkan vasopresor adalah disfungsi organ terkait yang paling umum, sesuai dengan temuan Goyal et al., di mana 95% dari pasien dengan ventilasi invasif membutuhkan vasopressor (Fernando C dkk., 2020).

Komplikasi jantung, termasuk gagal jantung, aritmia, dan infark miokard sering terjadi pada pasien pneumonia. Henti jantung dapat terjadi sekitar 3% pada pasien rawat inap dengan pneumonia. Faktor risiko kejadian jantung setelah pneumonia termasuk usia yang lebih tua, riwayat penyakit kardiovaskular, dan tingkat keparahan pneumonia yang lebih berat (Zhou F dkk., 2020).

Menurut penelitian Zhang et al., gagal napas menjadi penyebab utama kematian sekitar 69,5%, diikuti oleh sepsis/ *multiple organ failure* (MOF) 28%, gagal jantung 14,6%, perdarahan 6,1%, dan gagal ginjal 3,7%. Selanjutnya, gangguan pernapasan, jantung, hemoragik, hati, dan ginjal ditemukan pada 100%, 89%, 80,5%, 78%, dan 31,7% pasien. Mayoritas pasien (75,6%) memiliki 3 atau lebih organ atau sistem yang rusak setelah terinfeksi SARS-CoV-2 (Zhang B dkk., 2020).

Penelitian Zhao et al. mengidentifikasi lima prediktor terbanyak untuk masuk rawat ICU adalah LDH, prokalsitonin, riwayat merokok, SpO₂, dan jumlah limfosit. Sedangkan tujuh prediktor kematian tertinggi yaitu gagal jantung, prokalsitonin, LDH, COPD, SpO₂, denyut jantung, dan usia. Beberapa prediktor pada kematian merupakan parameter kardiopulmoner seperti, riwayat gagal jantung, PPOK, peningkatan denyut jantung (Zhao Z dkk., 2020).

Hasil otopsi beberapa pasien, lesi terutama terdapat di paru ditandai dengan kerusakan alveolar yang menyebar. Organ lainnya seperti jaringan jantung, tidak memiliki perubahan histologis yang jelas. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa sekitar 48,6% pasien dengan COVID-19 menderita ARDS, di antaranya 29% di antaranya telah meninggal, dan tingkat kematian meningkat seiring dengan keparahan ARDS (Zhang B dkk., 2020).

Sebuah studi kohort oleh Zhou et al. mengidentifikasi beberapa faktor risiko kematian COVID-19 pada pasien dewasa yang dirawat di

rumah sakit di Wuhan. Secara khusus, usia yang lebih tua, tingkat D-dimer lebih dari 1 µg/ml, dan skor SOFA yang lebih tinggi saat masuk berhubungan dengan kemungkinan kematian yang lebih tinggi. Selain itu, peningkatan kadar IL-6 darah, troponin I jantung sensitivitas tinggi, laktat dehidrogenase dan limfopenia lebih sering terlihat pada penyakit COVID-19 yang berat. Usia yang lebih tua telah dilaporkan sebagai prediktor independen penting dari kematian pada SARS dan MERS. Hal ini menegaskan bahwa peningkatan usia dikaitkan dengan kematian pada pasien dengan COVID-19 (Zhou F dkk., 2020).

2.5. 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 (Harapan H dkk., 2020).

Para peneliti di China telah melaporkan pembagian manifestasi klinis berdasarkan berat ringannya penyakit menjadi 3 bagian: (Casella M dkk., 2020)

1. Gejala ringan : Non pneumonia atau pneumonia ringan yang muncul pada hampir 81% kasus.
2. Gejala berat : sesak napas, RR >30 x/mnt, SpO₂ \leq 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, *acute myocard injury*, dan AKI 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 (Zhang B dkk., 2020).

2.5.1 *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*

ARDS yang berkembang pesat adalah penyebab utama kematian bagi pasien yang terinfeksi COVID-19, 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 (Zhang B dkk., 2020).

Derajat ringan beratnya ARDS berdasarkan kondisi hipoksemia. Hipoksemia didefinisikan tekanan oksigen arteri (PaO_2) dibagi fraksi oksigen inspirasi (FIO_2) kurang dari < 300 . Apabila PaO_2 tidak tersedia, rasio $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ adalah pendukung diagnosis ARDS (Burhan E dkk., 2020; Wu Z dkk., 2020).

- a. ARDS Ringan : $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ pada pasien yang tidak terventilator atau pasien dengan ventilasi *non-invasive* (NIV) menggunakan *positive end-expiratory pressure* (PEEP) atau *continuous positive airway pressure* (CPAP) ≥ 5 cmH₂O.
- b. ARDS sedang : $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$.
- c. ARDS berat : $PaO_2/FiO_2 \leq 100$.

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 (Mahida RY dkk., 2020).

2.5.2 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), kardiovaskular (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) ≥ 2 poin (Singer M dkk., 2016; Seymour CW dkk., 2019).

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 (Zhou F dkk., 2020).

2.5.3 Syok Sepsis

Syok sepsis adalah sepsis dengan hipotensi yang persisten sehingga dibutuhkan terapi vasopressor untuk menaikkan tekanan arteri rerata ≥ 65 mmHg yang adekuat. Syok sepsis merupakan gangguan lebih lanjut yang bermanifestasi pemberian cairan dan atau obat-obat vasopresor dan inotropik (Seymour CW dkk., 2019).

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 ≥ 65 mmHg. (Casella M dkk., 2020; Seymour CW dkk., 2019).

2.6 Pemeriksaan Laboratorium

2.6.1 Pemeriksaan Spesimen

Metode pemeriksaan yang merupakan pilihan utama adalah *real-time reverse transcription-PCR* (RT-PCR). WHO merekomendasikan pengambilan spesimen dari saluran pernapasan atas dan bawah seperti ekspektorat sputum, aspirasi endotracheal, atau bilasan bronkoalveolar. Dalam jangka waktu 5 hingga 6 hari setelah timbul gejala, pasien dengan COVID-19 memiliki kadar virus yang tinggi pada saluran pernapasan atas dan bawah (Pan Y dkk., 2020; Zou L dkk., 2020).

Swab nasofaring dan atau swab orofaring sering direkomendasikan untuk skrining dan diagnosis awal namun swab nasofaringeal lebih dipilih karena dapat ditoleransi lebih baik oleh pasien dan lebih aman untuk petugas pemeriksa. Untuk mendapatkan sampel yang tepat pada swab nasofaringeal, swab harus dimasukkan sedalam mungkin ke cavum nasal. Alternatif lain untuk mengumpulkan sampel dari saluran pernapasan atas adalah spesimen saliva yang diambil oleh pasien secara mandiri (Tang Y dkk., 2020; To KK dkk., 2020).

Pemeriksaan imunologis telah dikembangkan untuk antigen dan antibodi (IgM dan IgG) terhadap COVID-19. Pemeriksaan rapid antigen ini secara teori memberikan keuntungan dari segi waktu pemeriksaan yang cepat dan murah namun memiliki sensitivitas yang rendah terhadap infeksi tahap awal berdasarkan pengalaman penggunaan metode ini untuk virus influenza. Respon IgM tidak spesifik dan membutuhkan waktu berminggu-minggu untuk membentuk respon IgG spesifik. Deteksi serologi tidak memegang peranan untuk penanganan kasus yang bersifat aktif kecuali untuk kebutuhan diagnosis atau konfirmasi kasus COVID-19 tahap akhir atau untuk menentukan imunitas tenaga kesehatan saat masa pandemi (Tang Y dkk., 2020; Chen Y dkk., 2016).

Tingkat dan durasi replikasi virus menular merupakan faktor penting dalam menilai risiko penularan dan memandu keputusan terkait isolasi pasien. Karena deteksi RNA virus corona lebih sensitif daripada isolasi virus, sebagian besar penelitian telah menggunakan tes RNA virus

secara kualitatif atau kuantitatif sebagai penanda potensial untuk infeksi virus corona. Untuk SARS-CoV, *viral load* terdeteksi dalam spesimen pernapasan dari sekitar sepertiga pasien selama 4 minggu setelah onset penyakit. Demikian pula, durasi deteksi MERS-CoV RNA pada spesimen pernapasan bagian bawah bertahan setidaknya selama 3 minggu, sedangkan durasi deteksi RNA SARS-CoV-2 belum ditandai dengan baik. Dalam penelitian saat ini, kami menemukan bahwa RNA SARS-CoV-2 yang dapat dideteksi bertahan selama rata-rata 20 hari pada orang yang hidup dan bertahan sampai kematian. Ini memiliki implikasi penting bagi pengambilan keputusan isolasi pasien dan panduan seputar lamanya pengobatan antivirus (Zhou F dkk., 2020).

2.6.2 Pemeriksaan Kimia Darah

Pada pemeriksaan laboratorium pasien COVID-19 ditahap awal penyakit, jumlah sel darah putih tetap normal atau menurun disertai jumlah limfosit yang juga menurun. Limfopenia merupakan tanda kardinal yang dapat dipertimbangkan sebagai penentu ke arah prognosis yang buruk (Cascella M dkk., 2020; Terpos R dkk., 2020).

Kelainan laboratorium yang paling sering dilaporkan antara lain limfopenia, peningkatan C-reaktif protein, waktu protrombin yang memanjang, dan peningkatan laktat dehidrogenase. Pasien yang dirawat di ICU memiliki lebih banyak kelainan laboratorium dibandingkan dengan pasien non ICU. Beberapa pasien mengalami peningkatan aspartate aminotransferase, creatin kinase, kreatinin, dan C-reaktif protein.

Kebanyakan pasien menunjukkan kadar prokalsitonin serum yang normal. Pasien COVID-19 memiliki kadar IL1 β , IFN- γ , IP10, dan MCP1 yang tinggi. Pasien yang dirawat di ICU cenderung memiliki konsentrasi yang lebih tinggi dari granulocyte-colony stimulating factor (GCSF), IP10, MCP1A, MIP1A, dan TNF- α (Harapan H dkk., 2020; Fu L dkk., 2020).

Rasio netrofil/limfosit (RNL) dan peak platelet/limfosit juga memiliki nilai prognostik dalam penentuan derajat penyakit. Selama perjalanan penyakit, pengamatan jumlah limfosit dan parameter inflamasi seperti LDH, CRP dan Il-6 dapat membantu untuk identifikasi kasus dengan prognosis buruk dan mempercepat intervensi. Selain itu, peningkatan nilai enzim hepar, LDH, enzim otot juga dapat terjadi. Biomarker lain seperti ferritin dan prokalsitonin (PCT) juga memiliki peranan kecil dalam penentuan prognosis. Pada pasien kritis terjadi peningkatan D-Dimer, penurunan limfosit yang signifikan, dan perubahan nilai laboratorium multiorgan (peningkatan amilase, gangguan koagulasi, dan lain-lain) (Casella M dkk., 2020; Terpos R dkk., 2020).

SARS-CoV-2 telah dikaitkan dengan peningkatan tes hati pada 14-78% individu yang terkena, terutama serum aspartate aminotransferase (AST) dan alanine aminotransferase (ALT). Penelitian dari China telah melaporkan hubungan antara tes hati yang abnormal dan lama rawat inap, memiliki risiko untuk berkembang menjadi COVID-19 yang berat dan kematian. (Hundt MA dkk., 2020)

Penelitian lain menunjukkan bahwa COVID-19 juga dapat mempengaruhi limfosit T, terutama sel T CD4+, mengakibatkan limfopenia yang signifikan serta penurunan produksi IFN- γ . Selain itu, sebuah penelitian menunjukkan bahwa jumlah limfosit T CD4 + dapat membantu memprediksi durasi deteksi virus RNA dalam kotoran pasien (Fu L dkk., 2020).

Sekitar 90% pasien rawat inap dengan pneumonia mengalami peningkatan aktivitas koagulasi, ditandai dengan peningkatan konsentrasi d-dimer. D-dimer yang lebih besar dari 1 $\mu\text{g/ml}$ berhubungan dengan hasil fatal COVID-19 yang dilaporkan dengan mortalitas 28 hari pada pasien dengan infeksi atau sepsis yang diidentifikasi di unit gawat darurat. Mekanisme kontribusinya meliputi respons sitokin proinflamasi sistemik yang merupakan mediator aterosklerosis secara langsung berkontribusi pada pecahnya plak melalui inflamasi lokal, induksi faktor prokoagulan, dan perubahan hemodinamik yang mempengaruhi iskemia dan trombotik. Selain itu, ACE2, reseptor SARS CoV-2, diekspresikan pada miofibril dan sel endotel vaskular, sehingga setidaknya secara teoritis kemungkinan potensi keterlibatan jantung langsung oleh virus (Zhou F dkk., 2020).

2.7 Pemeriksaan Radiologi

Hasil radiologi dapat bervariasi dengan usia pasien, perkembangan penyakit, status kekebalan, komorbiditas, dan intervensi medis awal. Dalam sebuah studi yang menggambarkan 41 kasus awal infeksi COVID-19, semua pasien mengalami pneumonia dengan temuan abnormal pada

CT scan thorax. Abnormalitas pada CT scan thorax juga terlihat dalam studi lain dari 6 kasus, di mana semuanya menunjukkan *ground glass opacity* multifokal terutama di dekat area perifer paru-paru. Temuan CT scan thorax yang khas adalah *ground-glass* parenkim paru bilateral dan opasitas paru terkonsolidasi (Harapan H dkk., 2020).

Seiring perjalanan penyakit berlanjut, perkembangan penyakit ringan hingga sedang dicatat dalam beberapa kasus yang dimanifestasikan dengan perluasan dan peningkatan kepadatan opasitas paru. Konsolidasi area multi lobular dan subsegmental merupakan temuan khas pada CT scan thorax pasien yang dirawat di ICU. Sebuah penelitian di antara 99 pasien, satu pasien menderita pneumotoraks dalam pemeriksaan pencitraan (Harapan H dkk., 2020).

Pemeriksaan radiologi thorax meliputi foto thorax, CT Scan, atau USG paru yang menunjukkan gambaran opasitas bilateral (infiltrat paru >50%), yang tidak disebabkan oleh efusi, kolaps lobar, atau kolaps paru. Meskipun pada beberapa kasus kronologis klinis dan data ventilator dapat mendukung ke arah edema pulmoner, sumber edema respiratorik ditentukan setelah menyingkirkan gagal jantung atau penyebab lain seperti overload cairan. Echocardiografi dapat membantu untuk penentuan ini (Casella M dkk., 2020).

Pneumonia COVID-19 memberikan gambaran abnormal pada pemeriksaan CT scan thorax bahkan pada pasien yang tidak bergejala. Pada pencitraan dapat menunjukkan: opasitas bilateral, konsolidasi

subsegmental, lobar atau kolaps paru atau nodul, tampilan ground-glass. Pada tahap awal dapat terlihat bayangan multiple plak kecil dengan perubahan interstisial yang jelas menunjukkan di perifer paru dan kemudian berkembang menjadi bayangan *ground-glass opacity* (GGO) multipel dan infiltrat di kedua paru. Pada kasus berat, dapat ditemukan konsolidasi paru bahkan “*white-lung*” dan efusi pleura (jarang) (Huang C dkk., 2020).

2.8 Penatalaksanaan

Pengobatan antiviral khusus COVID-19 masih belum ada, sama seperti halnya MERS-CoV dan SARS-CoV. Isolasi dan perawatan suportif termasuk terapi oksigen, manajemen cairan, dan pengobatan antibiotik untuk infeksi bakteri sekunder direkomendasikan. Beberapa pasien COVID-19 berkembang cepat menjadi ARDS dan syok sepsis, yang akhirnya diikuti oleh kegagalan multi organ. Oleh karena itu, upaya penanganan awal COVID-19 harus ditujukan untuk pengenalan dini terhadap tersangka dan menahan penyebaran penyakit dengan isolasi dan pengendalian infeksi segera (Harapan H dkk., 2020).

Penatalaksanaan penyakit sebagian besar bersifat suportif mengacu pada tingkat keparahan penyakit yang telah diperkenalkan oleh WHO. Jika sepsis teridentifikasi, antibiotik empiris harus diberikan berdasarkan diagnosis klinis, informasi epidemiologi, dan kerentanan lokal. Pemberian glukokortikoid rutin tidak dianjurkan untuk digunakan kecuali ada indikasi lain. Penggunaan imunoglobulin intravena dapat membantu pasien yang sakit kritis (Harapan H dkk., 2020).

Obat-obatan sedang dievaluasi sejalan dengan penyelidikan sebelumnya terhadap perawatan terapeutik untuk SARS dan MERS. Secara keseluruhan, tidak ada bukti kuat bahwa antivirus ini secara signifikan dapat meningkatkan hasil klinis. Obat antivirus seperti oseltamivir yang dikombinasikan dengan pengobatan antibiotik empiris juga telah digunakan untuk mengobati pasien COVID-19. Remdesivir yang dikembangkan untuk virus Ebola telah digunakan dalam mengobati kasus COVID-19 di Amerika Serikat. Laporan singkat kombinasi pengobatan Lopinavir/Ritonavir, Arbidol, dan Shufeng Jiedu Capsule (SFJDC)/obat tradisional Tiongkok, menunjukkan manfaat klinis pada 3 dari 4 pasien COVID-19. Uji klinis berkelanjutan telah mengevaluasi keamanan dan kemanjuran Lopinavir-Ritonavir dan Interferon- α 2b pada pasien COVID-19. Ramsedivir, antivirus spektrum luas telah menunjukkan kemanjuran in vitro dan in vivo melawan SARS-CoV-2 dan juga telah memulai uji klinisnya. Selain itu, obat potensial lain dari agen antivirus yang ada juga telah diusulkan (Harapan H dkk., 2020).

Strategi untuk penatalaksanaan gagal napas akut cukup homogen di seluruh sistem. Upaya dilakukan untuk menghindari intubasi jika memungkinkan dengan penggunaan kanul reservoir dan *high flow nasal canul* (HFNC). Ventilasi non invasif sebagian besar dihindari sejak dini karena kekhawatiran tentang aerosolisasi virus, tetapi semakin banyak digunakan dari waktu ke waktu. *Self-proning* dilakukan bila sesuai pada pasien yang tidak diintubasi (King CS dkk., 2020).

Ventilasi non invasif (NIV) telah terbukti menjadi alternatif untuk ventilasi mekanis pada tahap awal SARS terkait virus corona dan COVID-19 tanpa memerlukan ventilasi mekanis invasif. Posisi prone sering dilakukan untuk meningkatkan pertukaran gas pada pasien yang berventilasi mekanis pada hipoksia refrakter sedang-berat yang terkait dengan ARDS (Burton-Papp HC ddd., 2020).

Penelitian menunjukkan bahwa untuk sebagian pasien COVID-19 dengan *acute hypoxic respiratory failure* (AHRF) sedang (rasio P/F <200 mmHg), ventilasi non invasif yang dikombinasikan dengan posisi prone sadar dapat meningkatkan oksigenasi, lebih sedikit kebutuhan ventilasi invasif dan berpotensi lebih baik hasil keluaran. Pasien yang berespon baik pada posisi prone berkelanjutan (> 24 jam) dapat mengurangi intubasi dan masa rawat di rumah sakit lebih pendek (Burton-Papp HC ddd., 2020).

Penggunaan posisi prone pada pneumonia COVID-19 didukung oleh pemahaman tentang patofisiologi penyakit. Ada ketidakhomogenan di paru dan CT scan pasien COVID-19 biasanya menunjukkan area perubahan *ground glass* perifer yang kemudian berkembang menjadi konsolidasi linier. Area eksudasi, infiltrasi makrofag, fibrosis dan sumbatan lendir adalah temuan khas pada otopsi pasien yang meninggal dengan COVID-19. Menempatkan pasien pada posisi prone dapat membantu mengeringkan sekresi dari pinggiran paru, meningkatkan dishomogenitas

paru, rekrutmen, dan *mismatch* ventilasi/perfusi (Burton-Papp HC ddd., 2020).

Jika tindakan NIV ini gagal dan diperlukan intubasi, pasien biasanya ditangani pada awalnya dengan PEEP sedang (10-12 cmH₂O) dan strategi *lung protective* yang menargetkan volume tidal 6 ml/kgBB (Ideal Body Weight) dan P *plateu* <30 cm H₂O. Pada pasien dengan *compliant* paru, volume tidal sering diliberalisasi 7-8 ml/Kg IBW selama P *plateu* <30 cmH₂O. Sebagai alternatif, beberapa pasien dialihkan ke ventilasi *pressure control*. Strategi ventilator diberikan kepada kebijaksanaan dari intensivis. Paralisis sering diberikan pada pasien dengan ARDS berat, yang didefinisikan sebagai rasio P/F <150. Posisi prone juga dilakukan pada pasien dengan rasio P/F <150 yang membutuhkan FiO₂ ≥ 60% dan PEEP ≥ 10 cmH₂O. Pasien dipertahankan dalam posisi prone selama 16 jam atau lebih. Strategi cairan konservatif digunakan jika memungkinkan, dengan tidak mengorbankan syok yang semakin berat. Penggunaan terapi vasodilator paru inhalasi tidak terstandarisasi dengan baik dan tergantung pada kebijaksanaan dokter yang merawat. Pilihan sedasi dan analgesia juga diterapkan sesuai kebijaksanaan dari intensivis dan ditargetkan ke *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) dari 0 hingga -2. Pasien dipertimbangkan untuk ECMO vena (VV) jika usia <60 tahun, pada IMV <10 hari, memiliki rasio P/F <100 dan atau ventilasi gagal, meskipun sudah diberikan blok neuromuskuler dan posisi prone, atau asidosis hiperkapnea yang

mempengaruhi perfusi. Perawatan yang menargetkan penyakit COVID-19 diberikan atas kebijaksanaan dokter yang merawat dan tergantung pada ketersediaan. Perawatan yang digunakan termasuk hydroxychloroquine, tocilizumab, plasma convalescent, remdesivir, dan sarilumab melalui uji klinis. Kebutuhan dan durasi agen antibiotik ditentukan oleh dokter intensivist (King CS dkk., 2020).