

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN PENANDA INFEKSI, PENANDA OKSIGENASI, DAN
FAKTOR RESIKO LAINNYA TERHADAP MORTALITAS PASIEN
COVID 19 DENGAN PNEUMONIA SAAT ADMISI DI PERAWATAN *ICU*
INFECTION CENTER RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

*The Relationship of Infection Markers, Oxygenation Marker, and
Other Risk Factor Toward Mortality of Covid 19 Patient With
Pneumonia During Admission at ICU Infection Center Care Dr.
Wahidin Sudirohusodo*

ANDI TAUFIK AMIRUDDIN

C113214203



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

**HUBUNGAN PENANDA INFEKSI, PENANDA OKSIGENASI, DAN
FAKTOR RESIKO LAINNYA TERHADAP MORTALITAS PASIEN
COVID 19 DENGAN PNEUMONIA SAAT ADMISI DI PERAWATAN *ICU*
INFECTION CENTER RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

Karya Akhir

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

Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan Oleh:

ANDI TAUFIK AMIRUDDIN
C113214203

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

HUBUNGAN PENANDA INFEKSI, PENANDA OKSIGENASI, DAN FAKTOR
RISIKO LAINNYA TERHADAP MORTALITAS PASIEN COVID 19 DENGAN
PNEUMONIA SAAT ADMISI DI PERAWATAN *ICU INFECTION CENTER* RSUP
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO

Disusun dan diajukan oleh :

ANDI TAUFIK AMIRUDDIN

Nomor Pokok : C113214203

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

Pada tanggal 1 Desember 2020

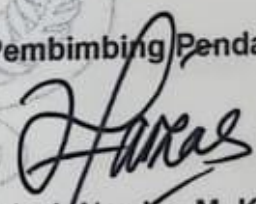
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,


Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. dr. Syafril K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV
NIP. 196705241995031001


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

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV
NIP. 196403051999031002


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



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Andi Taufik Amiruddin

No. Pokok : C113214203

Program Studi : Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “Hubungan Penanda Infeksi, Penanda Oksigenasi dan Faktor Resiko Lainnya Terhadap Mortalitas Pasien COVID 19 dengan Pneumonia Saat Admisi di Perawatan *ICU Infection Center* RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo” 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, Februari 2021

Yang menyatakan,



Andi Taufik Amiruddin

KATA PENGANTAR

Segala puji dan perasaan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan Rahmat dan Karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Karya tulis ilmiah ini tidak mungkin dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga 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. Prof. Dr. dr. Syafri. K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV sebagai Ketua Komisi Penasihat sekaligus Pembimbing Akademik Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
2. dr. Haizah Nurdin, Sp.An-KIC sebagai Anggota Komisi Penasihat yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.

3. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang diberikan sejak awal penyusunan proposal hingga penulisan karya akhir ini selesai.
4. Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV sebagai Ketua Program Studi Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
5. Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, SpAn-KMN-KAO, selaku Kepala Bagian Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan serta bimbingan yang telah diberikan selama ini.
7. Rektor Universitas Hasanuddin, Direktur Pasca Sarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
8. 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.

9. Kepada orang tua saya tercinta, Istri terkasih, serta kakak dan adik-adik yang telah memberikan dukungan dalam segala hal sehingga saya bisa mencapai tahap sekarang ini. Terima kasih atas segala kasih sayang dan doa -doa yang tulus.
10. Semua teman sejawat PPDS-1 Bagian Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri 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 selama menjalani pendidikan yang tidak sempat penulis sebut satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini masih belum 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, 1 Februari 2021

Andi Taufik Amiruddin

ABSTRAK

ANDI TAUFIK AMIRUDDIN *Hubungan Berbagai Faktor Risiko terhadap Mortalitas Covid-19 dengan Pneumonia* (dibimbing oleh Syafri K. Arif dan Haizah Nurdin).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan berbagai faktor risiko terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 dengan pneumonia

Penelitian ini menggunakan desain penelitian retrospektif yang dilakukan di ICU Infection Centre RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar pada April - Agustus 2020. Sampel penelitian ini adalah data pasien COVID-19 yang dirawat di ICU *Infection Centre*. Pasien dibagi ke dalam dua kelompok: survivor dan non-survivor. Variabel penelitian berupa faktor risiko, penanda infeksi, dan parameter oksigenasi yang didapatkan dari rekam medis pasien. Analisis multivariat digunakan terhadap semua variabel penelitian.

Hasil Perbandingan jenis kelamin dan kategori Indeks Massa Tubuh (IMT) antara kedua kelompok tidak signifikan secara statistik. Namun, terdapat perbedaan usia yang signifikan secara statistik antara kelompok. Komorbid Diabetes Mellitus (DM) juga ditemukan berbeda secara signifikan antarkelompok. Pada kelompok non-survivor, median kadar neutrofil lebih tinggi dibanding dengan kelompok survivor, yaitu sebesar 84,45% (IQR 75,6-88,33%) tetapi tidak signifikan secara statistik. Kadar limfosit juga tidak ditemukan berbeda secara signifikan antarkelompok. Median kadar CRP kelompok survivor saat masuk ICU 88,95 mg/L (IQR 33,50-177,80 mg/L), lebih rendah daripada kelompok non-survivor 91,1 mg/L (32,3-200,45 mg/L), meskipun tidak signifikan secara statistik. Satu-satunya penanda inflamasi yang signifikan antarkelompok adalah RNL (rasio neutrofil-limfosit). Parameter oksigenasi digambarkan oleh perbandingan P/F ratio dan perbedaannya tidak signifikan antarkelompok. Semua faktor risiko dilakukan analisis multivariate, dimana P/F ratio yang signifikan secara statistik.

Kata kunci: COVID-19, Pneumonia, Penanda Inflamasi, Parameter Oksigenasi, Mortalitas



ABSTRACT

ANDI TAUFIK AMIRUDDIN. *Correlation Between Various Risk Factors and Covid-19 Pneumonia Mortality* (supervised by **Syafri K. Arif** and **Haizah Nurdin**)

The aim of this study is to determine the correlation between various risk factors and pneumonia COVID-19 patients' mortality.

This study was a retrospective study design conducted at ICU Infection Centre of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar from April to August 2020. The sample was COVID-19 patients who were admitted to ICU Infection Centre. The sample was divided into two groups, i.e. survivors and non-survivors. The study variables were risk factors, infection markers, and oxygenation parameters obtained from the patients' medical records. Multivariate analysis was performed on all variables.

The results of the research indicate that the comparison of sex and BMI categories between the two groups is not statistically significant. However, there is a statistically significant age difference between the two groups. Diabetes Mellitus (DM) comorbid is also found to be significantly different between the two groups. In non-survivor group, the median neutrophil level is higher than that of survivor group, which is 84.45% (IQR 75.6-88.33%), but it is not statistically significant. Lymphocyte levels are not also found to differ significantly between the two groups. The median CRP level in survivor group is 88.95 mg/L (IQR 33.50-177.80 mg/L). It is lower than non-survivor group which is 91.1 mg/L (32.3-200.45 mg/L) although it is not statistically significant. The only inflammation marker that is significant between the two groups is NLR (neutrophil-lymphocyte ratio). Oxygenation parameter is represented by P/F ratio and the difference is not significant between the two groups. All risk factors are analyzed with multivariate analysis in which only P/F ratio is statistically significant.

Key words: COVID-19, pneumonia, risk factors, inflammation markers, oxygenation parameter, mortality



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	5
I.3 Hipotesa Penelitian	5
I.4 Tujuan Penelitian	6
I.5 Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	8
II.1. Tinjauan Umum.....	8
II.2. Pneumonia COVID-19	15
II.3 Faktor Resiko	18
II.3.1 Usia dan Jenis Kelamin.....	18
II.3.2 Komorbid.....	19
II.3.2.1 Hipertensi	19
II.3.2.2 Diabetes Mellitus	20
II.3.2.3 Riwayat Merokok	20
II.3.2.4 Riwayat Gagal Ginjal Kronik (GGK)....	21
II.3.2.5 Riwayat Penyakit Jantung Koroner	22
II.3.2.6 Obesitas.....	22

II.4. Penanda Infeksi	23
II.4.1. Rasio Neutrofil/Limfosit (NLR)	24
II.4.2. C-Reactive Protein (CRP)	26
II.5. Penanda Oksigenasi	28
BAB III. KERANGKA TEORI	30
BAB IV. KERANGKA KONSEP	31
BAB V. METODOLOGI PENELITIAN	32
V.1 Desain Penelitian	32
V.2 Tempat dan Waktu Penelitian	32
V.3 Populasi	32
V.4 Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	32
V.5 Kriteria Sampel.....	32
V.6 Pengumpulan Data	33
V.7 Metode Kerja.....	33
V.8 Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel	34
V.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	35
V.10 Pengolahan dan Analisa Data.....	41
V.11 Jadwal Penelitian	42
V.12 Personalia Penelitian	43
BAB VI. HASIL PENELITIAN	80
VI.1 Karakteristik Subyek.....	44
VI.2 Faktor Risiko.....	45
VI.3. Parameter Inflamasi.....	47
VI.4. Parameter Oksigenasi	49
VI.5. Analisis Multivariat	49
BAB VII. PEMBAHASAN	50
VII.1 Faktor Risiko.....	50
VII.2 Komorbid	52
VII.3 Parameter Inflamasi.....	58
VII.4 Parameter Oksigenasi	61
VII.5 Keterbatasan Penelitian.....	62
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	63
VIII.1 Kesimpulan	63
VIII.2 Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
Tabel 1.	Karakteristik Subyek Penelitian.....	44
Tabel 2.	Perbedaan Kadar Neutrofil, Limfosit, RNL, CRP, dan P/F Ratio.....	47
Tabel 3.	Analisis Multivariat	49

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
Gambar 1.	Struktur virus SARS-COV-2.....	9
Gambar 2.	Ekspresi ACE 2 pada sistem organ yang paling sering terlibat dalam komplikasi COVID-19.	12
Gambar 3.	Respon imun host yang diinduksi infeksi SARS-CoV-2	13

DAFTAR GRAFIK

Nomor	Halaman
Grafik 1. Perbandingan jenis kelamin	45
Grafik 2. Perbandingan Komorbid.....	47

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Merebaknya wabah dari penyakit sindroma gangguan pernapasan akut yang berat (SARS), yang mana awal mulanya muncul di Wuhan pada Desember 2019, telah cepat menyebar ke seluruh daratan China dalam waktu kurang dari 2 bulan. Mengingat wabah yang terjadi di china ini dan cepatnya penyebaran dari coronavirus 2019 (COVID-19), Organisasi kesehatan dunia (WHO) telah mendeklarasikan kondisi gawat darurat akan penyebaran dari virus ini pada januari 2020 (Qin C. Zhou L, *et al.*, 2020).

Meluasnya COVID-19 ke berbagai Negara dengan resiko penyebaran termasuk ke Indonesia terkait dengan adanya mobilitas dari penduduk maka diperlukan lah upaya-upaya khusus dalam menagani kasus ini di Indonesia. Di Indonesia sendiri per tanggal 9 juli 2020 kementerian kesehatan melaporkan adanya 70.736 kasus konfirmasi COVID-19 dengan kasus meninggal 3417 kasus (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Corona virus memiliki untai tunggal, memiliki genom rantai RNA positif dan merupakan family dari coronaviridae. Kebanyakan coronavirus yang menginfeksi manusia berkaitan dengan gejala klinis ringan setelah infeksi, kecuali dua betacoronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV) dan Middle East Respiratory Syndrome (MERS-

CoV). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah coronavirus yang baru diketahui dan muncul di Wuhan pada Desember 2019. Corona virus ini dapat menyebabkan gabungan penyakit pernapasan berat dan diberi nama Corona Virus Disease (COVID-19) oleh organisasi kesehatan dunia WHO. Pada Juni 2020 saat proposal ini dibuat telah terinfeksi coronavirus kurang lebih delapan juta jiwa dan meninggal adalah 446 ribu jiwa (Zhang H *et al.*, 2020).

Penelitian terbaru mengenai karakteristik klinis dari COVID-19 pasien adalah demam, batuk, kelelahan dan gejala pneumonia pada pasien dengan gejala ringan, sementara pasien dengan gejala berat dapat berkembang hingga gagal napas dan kegagalan organ. Pasien dengan gejala sedang, khususnya pasien usia tua dengan riwayat penyakit, dapat berkembang menjadi gejala berat dan menyebabkan tingginya angka mortalitas (Zhang H *et al.*, 2020).

Saat ini mulai banyak data penelitian mengenai kondisi kritis pasien dan hasil dari perawatan pasien COVID-19, namun masih sedikit diketahui mengenai faktor resiko dan kondisi kritis khususnya yang berhubungan dengan status respirasi. Indeks oksigenasi dan penanda inflamasi seperti d-dimer, ferritin, rasio netrofil-limfosit, dan C-Reactive protein telah teridentifikasi sebagai salah satu penanda potensial dengan kondisi kritis pasien. Berbagai model penelitian untuk memprediksi faktor resiko telah dilakukan, akan tetapi pada penelitian kohort yang dilakukan masih dalam populasi kecil dan mempunyai resiko bias (Haimovich A *et al.*, 2010).

Pada penyakit berat COVID-19 dapat berkembang menjadi sesak napas dan hipoksemia dalam 1 minggu setelah kontak awal, yang mana dapat menyebabkan sindroma gangguan pernapasan berat dan kegagalan organ dalam waktu cepat. pada pasien sindroma gangguan pernapasan berat atau biasa disebut dengan ARDS. Pada ARDS sendiri memiliki rating tinggi untuk mortalitas dan morbiditas. ARDS dapat didefinisikan sebagai Hipoksemia berat, dimana ada beberapa petunjuk yang dapat digunakan untuk menggambarkan kondisi pasien dalam keadaan hipoksemia seperti Arterial dan alveolar oksigen difference, fraksi shunt intrapulmonar, dan P/F ratio. Gagal napas akut didefinisikan sebagai $\text{PaO}_2 / \text{Fraksi oksigen inspirasi (FiO}_2\text{)}$ rasio, atau P/F ratio yang dikenal sebagai suatu indeks oksigenasi. American European Consensus Conference (AECC) pada tahun 1994 mendefinisikan ARDS jika P/F Rasio ≤ 300 dan ≤ 200 (Rice TW *et al.*, 2007).

Telah dikumpulkan beberapa penelitian yang menilai keterlibatan respon inflamasi dan peranannya dalam perkembangan penyakit COVID-19, respon inflamasi ini disebabkan oleh replikasi cepat dari virus SARS-CoV-2 dan penghancuran dinding seluler dapat memicu munculnya makrofag dan monosit untuk mengeluarkan sitokin dan kemokin. Nantinya kemokin dan sitokin ini akan menstimulasi badai sitokin. Beberapa marker inflamasi memiliki akurasi mengenai berat dan fatalitas dari COVID-19, seperti Procalcitonin (PCT) serum ferritin, eritrosit sedimen rate (ESR), C-

Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dan rasio netrofil-limfosit (RNL) (Shang W *et al.*, 2020).

Walaupun kebanyakan pasien COVID-19 memiliki gejala ringan dan hanya 5% dari total kasus yang berkembang menjadi gejala berat termasuk pneumonia, edema pulmoner, ARDS, kegagalan multi organ hingga kematian, terapi yang tepat dari gejala berat hingga kritikal dari COVID-19 menjadi kunci untuk mengurangi komplikasi dan angka mortalitas. Terapi dasar, pencegahan infeksi sekunder, dukungan pada organ sebelum terjadi perburukan adalah kunci penting (Rice TW *et al.*, 2007).

COVID-19 utamanya menyerang sistem respirasi oleh karena itu mengetahui indeks oksigenasi seperti halnya dapat menilai hasil akhir dari perawatan pasien, begitu pula peningkatan penanda inflamasi berhubungan dengan beratnya penyakit. Di Indonesia penelitian mengenai hubungan faktor resiko dengan penanda infeksi dan oksigenasi terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan pneumonia belum pernah dilakukan sementara jumlah penderita dan tingkat kematian terus bertambah. Oleh karena itu penelitian ini menjadi penting sehingga dapat menjadi masukan untuk keperluan manajemen pasien dan prediksi outcome pasien yang dirawat di ruang ICU di masa mendatang.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas maka permasalahan yang akan diteliti adalah sebagai berikut:

Seberapa besar pengaruh Faktor resiko, tingginya penanda infeksi (Rasio Neutrofil-Limfosit dan C-Reaktif Protein) dan rendahnya penilaian penanda oksigenasi (P/F Ratio) terhadap mortalitas pada pasien dengan COVID-19 dengan pneumonia yang dirawat di ICU *Infection Center* RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo

I.3. Hipotesa Penelitian

Hipotesa penelitian ini antara lain:

1. Faktor Resiko (Usia, jenis kelamin, dan Komorbid) berhubungan dengan peningkatan mortalitas pasien COVID 19 dengan Pneumonia
2. Peningkatan penanda infeksi (Rasio Neutrofil-Limfosit dan CRP) berhubungan dengan peningkatan mortalitas pasien COVID-19 dengan pneumonia
3. Penurunan Penanda Oksigenasi (P/F Ratio) dan berhubungan dengan peningkatan mortalitas pasien COVID-19 dengan pneumonia

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan penanda infeksi , penanda oksigenasi dan factor resiko lainnya terhadap mortalitas pada pasien dengan COVID-19 dengan pneumonia yang dirawat di ICU *Infection Center* RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai karakteristik faktor resiko pada pasien covid 19 dengan pneumonia pada kelompok survive dan non survive
2. Menilai karakteristik penanda infeksi dan oksigenasi pada pasien covid 19 dengan pneumonia pada kelompok survive dan non survive
3. Membandingkan besarnya hubungan faktor resiko terhadap mortalitas pada pasien covid 19 dengan pneumonia
4. Membandingkan besarnya hubungan penanda infeksi dan oksigenasi terhadap mortalitas pada pasien covid 19 dengan pneumonia

I.4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini antara lain sebagai berikut.

1. Sebagai sumber ilmiah untuk mengetahui perbandingan penanda infeksi dan oksigenasi pasien COVID-19 dengan pneumonia yang bertahan hidup dan tidak bertahan hidup di ICU.
2. Sebagai acuan untuk pemantauan dan manajemen pasien COVID-19 dengan pneumonia yang dirawat di ICU.

3. Sebagai sumber ilmiah untuk penelitian berikutnya dan mendorong bagi pihak yang berkepentingan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai perbandingan penanda infeksi dan indeks oksigenasi pasien COVID-19 dengan pneumonia yang dirawat di ICU.

BAB II

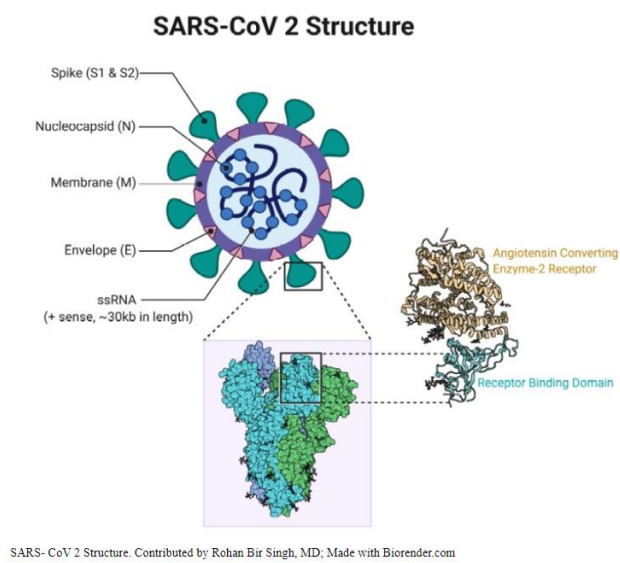
TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Tinjauan Umum

Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif yang memiliki kapsul. Virus ini menginfeksi banyak spesies inang. Secara umum, coronavirus dibagi menjadi 4 yaitu, coronavirus α , β , γ , dan δ berdasarkan struktur genom mereka. Coronavirus α dan β hanya menginfeksi mamalia. Coronavirus α pada manusia seperti 229E dan NL63 adalah penyebab utama flu biasa dan *croup*. Berbeda dengan SARS-CoV, SARS-CoV-2 diklasifikasikan sebagai β coronavirus. Siklus hidup dari virus ini memiliki 5 tahapan, yaitu: perlekatan, penetrasi, biosintesis, maturasi dan pelepasan. Ketika virus berikatan dengan reseptor dari inang (perlekatan), virus ini masuk ke dalam sel inang melalui proses endositosis atau *membran fusion* (penetrasi). Ketika isi dari virus tersebut masuk ke dalam sel inang, virus RNA masuk ke dalam nukleus untuk proses replikasi. mRNA dari virus berguna dalam proses pembentukan protein virus (biosintesis). Partikel baru dari virus ini telah terbentuk (maturasi) kemudian dilepaskan (Yuki K *et al.*, 2020; Wiersinga WJ *et al.*, 2020).

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 (Yuki K *et al.*, 2020).



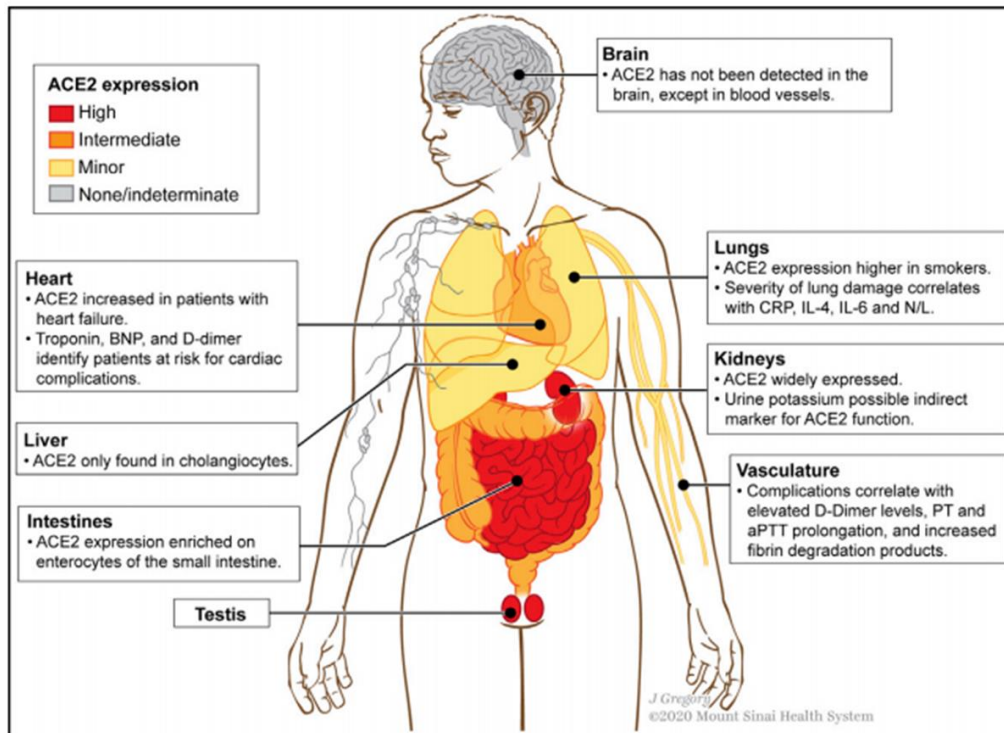
Gambar 1. Struktur virus SARS-COV-2 (Vabret N *et al.*, 2010)

Pada pemeriksaan computerized tomography (CT) Scan, karakteristik opasifikasi *pulmonary ground glass* dapat terlihat pada pasien, bahkan pada pasien yang asimtomatik. Oleh karena ekspresi dari ACE2 sangatlah banyak di sisi apex dari sel epitel paru di ruang alveolar, virus ini bisa masuk dan menghancurkan sel tersebut. Hal ini sesuai dengan fakta bahwa kerusakan awal pada paru sering terlihat pada bagian distal saluran napas. Sel epitel, alveolar, makrofag, dan sel dendritik merupakan tiga komponen utama imunitas bawaan untuk melawan virus di saluran napas. Sel dendrit berada di bawah epitelium. Makrofag berada di sisi apex dari epitelium. Sel dendritik dan makrofag bertugas sebagai imunitas bawaan hingga imunitas adaptif diperoleh. Sel T yang memediasi respon terhadap perlawanan coronavirus telah banyak diteliti sebelumnya. Respon sel T diinisiasi oleh presentasi sel antigen melalui sel dendritik dan makrofag (Yuki K *et al.*, 2020).

Sel dendrit dan makrofag dapat memfagositosis sel yang berapoptosis terinfeksi oleh virus. Berdasarkan database genom imunologi, ekspresi dari ACE2 terdapat pada sel dendritik dan makrofag alveolar, namun jumlahnya terbatas. SARS-CoV-2 dapat berikatan langsung dengan sel dendritik spesifik interseluler adhesion molecule-3-grabbing non-integrin (DC-SIGN) dan DC-SIGN berikatan dengan protein (DC-SIGN, L-SIGN) selain pada ACE2. DC-SIGN jumlahnya sangat banyak di sel dendritik dan makrofag. Target lain dari SARS-CoV-2, jika ada, dapat membantu langsung virus untuk menginfeksi sel dendritik dan

alveolar makrofag. Hal ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut. Antigen presenting sel ini dapat bergerak menuju saluran limfonodus untuk menyerahkan antigen virus kepada sel T. Sel T CD4+ mengaktifkan sel B untuk menghasilkan antibodi virus spesifik, sedangkan sel T CD8+ dapat membunuh langsung sel yang terinfeksi oleh virus (Yuki K *et al.*, 2020).

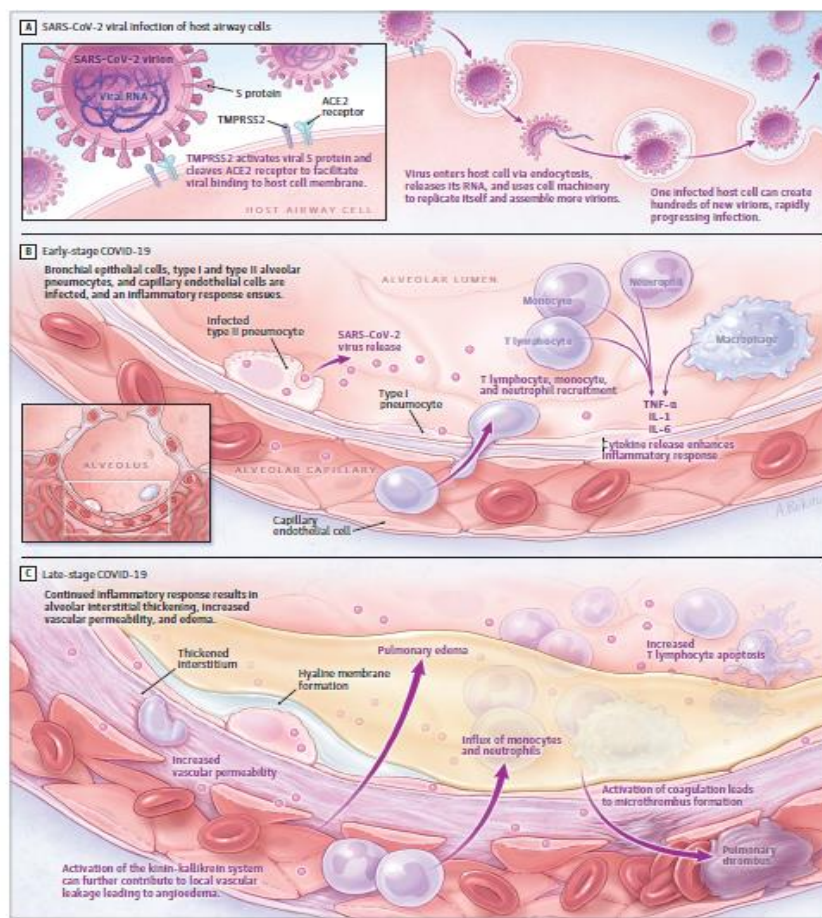
Studi imunologi kebanyakan melaporkan mengenai COVID-19 yang berat. Pasien dengan penyakit berat menunjukkan limfopenia, terutama terhadap berkurangnya sel T di darah tepi. Pasien dengan penyakit berat dilaporkan memiliki konsentrasi plasma yang tinggi oleh agen proinflamasi sitokin, termasuk interleukin (IL)-6, IL-10, *granulosit-colony stimulating factors* (G-CSF), *monosit chemoattractant protein 1* (MCP1), *macrophages inflammatory protein* (MIP)1 α , dan *Tumor necrosis factors* (TNF)- α (Yuki K *et al.*, 2020; Wiersinga WJ *et al.*, 2020).



Gambar 2. Ekspresi ACE 2 pada sistem organ yang paling sering terlibat dalam komplikasi COVID-19 (Vabret N *et al.*, 2010)

Penelitian SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa virus yang menginfeksi epitel sel paru menghasilkan IL-8 dan sebagai tambahan juga IL-6. IL-8 diketahui secara umum sebagai *chemoattractant* terhadap neutrofil dan sel T. Infiltrasi dalam jumlah besar dari sel yang mengalami inflamasi telah diobservasi pada pasien COVID-19 yang bergejala berat, dan sel-sel ini diperkirakan terdiri dari kumpulan sel imun bawaan dan sel imun adaptif. Di antara sel imun bawaan, diperkirakan bahwa kebanyakan adalah neutrofil. Neutrofil dapat berperan sebagai pedang bermata dua karena di sisi lain juga dapat memicu cedera paru. Infiltrasi sel imun adaptif kebanyakan adalah oleh sel T, mengingat pengurangan yang

signifikan dari sel T di sirkulasi telah dilaporkan. Sel T CD8+ adalah sel T sitotoksik primer. Pasien dengan gejala berat juga menunjukkan sel T sitotoksik patologik yang berasal dari sel T CD4+. Sel-sel T sitotoksik ini dapat membunuh virus namun dapat juga menyebabkan adanya cedera pada paru (Yuki K *et al.*, 2020).



Gambar 3. Respon imun host yang diinduksi infeksi SARS-CoV-2 (Wiersinga WJ *et al.*, 2020).

Monosit yang bersirkulasi merespon terhadap GM-CSF yang dihasilkan oleh sel T patogenik. Monosit inflamasi subset CD14+ CD16+, yang jarang ditemukan pada pasien sehat kontrol juga didapati dalam

presentasi yang cukup tinggi pada pasien COVID-19. Monosit inflamasi subset CD14+ CD16+ memiliki ekspresi tinggi terhadap IL-6 yang mempercepat progresi respon inflamasi. Catatan penting bahwa ACE2 secara signifikan diekspresikan pada bawaan sel limfoid (ILC)2 dan ILC3. Sel NK merupakan bagian dari ILC 1, yang merupakan bagian ILC paling besar di jaringan paru (~95%). ILC2 dan ILC 3 bekerja pada hemoestatis mukosa. Sejauh ini penelitian tentang ILC 2 dan ILC 3 pada infeksi coronavirus sangatlah terbatas. Sebagai tambahan dari gejala respirasi, thrombosis dan emboli pulmonar telah dilaporkan ada pada pasien yang bergejala berat. Hal ini berhubungan dengan penemuan bahwa peningkatan d-dimer dan level fibrinogen cukup tinggi pada pasien dengan gejala berat. Fungsi dari endotel termasuk proses vasodilatasi, fibrinolisis, dan anti agregasi. Oleh karena endotel memiliki peran penting terhadap regulasi trombosis, profil hiperkoagulabilitas dapat terlihat pada pasien dengan gejala berat, menunjukkan adanya cedera dari endotel. Endotel juga dapat mengekspresikan ACE2. Dari catatan, sel endotel mewakili sekitar 1/3 dari sel paru. Permeabilitas mikrovaskular sebagai akibat dari cedera endotel dapat memfasilitasi infeksi dari virus (Yuki K *et al.*, 2020).

Transmisi

Oleh karena kasus pertama dari COVID-19 dihubungkan dengan adanya paparan pasien dengan penjual makanan seafood di Huanan, maka adanya transmisi dari hewan ke manusia menjadi perkiraan utamanya, walaupun kasus berikutnya bisa saja tidak ada hubungan

dengan kasus ini. Oleh karena itu, setelah disimpulkan transmisi berikutnya adalah manusia ke manusia, dan pasien simptomatik adalah penyebaran utama dari COVID-19 ini (Vabret N *et al.*, 2020).

Sama dengan patogen penyakit pernapasan lain, termasuk flu dan rhinovirus, transmisi pada COVID-19 telah dipercaya melalui droplet pernapasan (partikel > diameter 5-10µm) 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 terinfeksi (Vabret N *et al.*, 2020).

II.2. Pneumonia COVID-19

Mekanisme patogenik yang menyebabkan pneumonia sangatlah kompleks. Penelitian klinis dan preklinis menunjukkan adanya aspek infeksi yang memicu reaksi imunologik yang berlebihan pada tubuh pasien yang terinfeksi. Pada beberapa kasus reaksi ini ada yang dikenal sebagai badai sitokin. Hasilnya adalah kerusakan jaringan yang luas disertai dengan adanya gangguan koagulasi. Beberapa saat lalu Italia mengumumkan pasien dengan badai sitokin dalam kondisi MicroCLOTS (*mikrovascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory reaction and microvascular pulmonary thrombosis*). Dimana beberapa sitokin seperti TNF alfa, IL-1beta, IL-8, IL-12, Interferon gamma inducible

protein (IP10), makrofag inflammatory protein 1A (MIP1A), dan monosit chemoattractant protein 1 (MCP1) berhubungan dengan kaskade reaksi inflamasi ini. Protagonis dalam kaskade ini adalah IL-6, dimana IL-6 diproduksi dari hasil aktivasi leukosit, dapat membantu pertumbuhan beberapa kategori sel, dan menghambat pertumbuhan yang lain. IL-6 juga menstimulasi produksi dari fase akut protein dan memiliki peran penting dalam termoregulasi, perawatan tulang, dan fungsi dari system saraf pusat. Walaupun peran utama dari IL-6 adalah agen proinflamasi, IL-6 juga memiliki efek antiinflamasi (Vabret N *et al.*, 2020).

IL-6 juga meningkat pada penyakit inflamasi, infeksi, gangguan autoimun, penyakit kardiovaskular dan beberapa tipe penyakit keganasan. IL-6 juga terlibat dari patogenesis sitokin release syndrome (CRS) yang merupakan syndrome inflamasi sistemik yang ditandai dengan demam, dan disfungsi multiple organ. Telah dibuktikan bahwa, ikatan SARS-Cov-2 dengan TLR menginduksi pro IL-1beta yang mana dapat memediasi adanya inflamasi pada paru hingga kondisi fibrosis pada paru (Vabret N *et al.*, 2020).

Walaupun memenuhi kriteria ARDS berdasarkan definisi dari kriteria Berlin, pneumonia karena COVID-19 memiliki fenotipe yang sangat khas. Karakteristik utamanya adalah adanya disosiasi antara beratnya hipoksemia dengan mekanik sistem pernapasan yang masih relatif cukup baik. Memang median rata-rata sistem pernapasan berada pada median 50ml/cmH₂O. Sebagai catatan, pasien dengan komplians paru yang

rendah atau lebih tinggi dari median rata-rata mengalami hipoksemia atau tingkat keparahan yang serupa. Ada dua tipe ARDS pada pasien COVID-19 yang diajukan, yaitu ARDS tipe 1 dan ARDS tipe 2 dengan patofisiologi yang berbeda. Ketika masuk rumah sakit, tipe 1 dan tipe 2 sangat jelas berbeda dari hasil CT-Scan. Jika tidak tersedia CT-Scan, komplians dari sistem pernapasan, dan kemungkinan adanya respon dari pemberian PEEP adalah salah satu cara pengganti diagnosis yang direkomendasikan walaupun tidak cukup baik bila dibandingkan dengan pemeriksaan CT-Scan (Gattinoni L *et al.*, 2020; Wu C *et al.*, 2020).

Tipe 1: komplians paru yang hampir normal dengan kondisi viral pneumonia, pada pasien ini, hipoksemia berat berhubungan dengan komplians sistem respirasi > 50 ml/cmH₂O. Volume gas paru tinggi namun kemampuan rekrutmen rendah, dan hipoksemia yang muncul disebabkan oleh kemungkinan hilangnya kemampuan hipoksik pulmonari vasokonstriksi dan gangguan dari regulasi aliran darah paru. Oleh karena itu, hipoksemia berat utamanya disebabkan oleh ventilation/perfusion (VA/Q) mismatch. PEEP yang tinggi dan posisi prone tidak meningkatkan kemampuan oksigenasi melalui recruitment area paru yang kolaps, oleh karena redistribusi dari perfusi paru, meningkatkan kejadian (VA/Q). Hasil dari CT paru pada pasien-pasien itu menunjukkan tidak ada area yang berhasil di-rekrut, oleh karena shunt kanan ke kiri yang berkisar hampir 50% (Gattinoni L *et al.*, 2020).

Tipe 2: penurunan dari complians paru pada hampir 20-30% pasien COVID-19 ini yang masuk di ICU, beratnya hipoksemia disebabkan oleh nilai complians <40 ml/cmH₂O, yang mengindikasikan adanya ARDS berat. Sangatlah jelas kemungkinan rendahnya dari complians disebabkan oleh evolusi alami dari penyakit ini, akan tetapi belum dapat disingkirkan kemungkinan bahwa beratnya kerusakan ini (peningkatan edema paru) merupakan akibat dari terapi respirasi awal yang diberikan Gattinoni L *et al.*, 2020

Para peneliti di China telah melaporkan pembagian manifestasi klinis berdasarkan berat ringannya penyakit menjadi 3 bagian.

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 kritikal : gagal napas, syok sepsis, adanya Multiple organ disfungsi (MODS) atau MODF pada 5% kasus (Vabret N *et al.*, 2020).

II.3 Faktor Resiko

II.3.1 Usia dan Jenis Kelamin

Gejala COVID 19 berat lebih sering didapatkan pada pasien dewasa dibandingkan dengan anak-anak dan lebih sering pada pria dibandingkan dengan wanita. Ini kemungkinan disebabkan oleh

perbedaan ekspresi dari ACE2 dan berhubungan dengan usia yang menyebabkan gangguan pada RAS (Renin Angiotensin sistem).

II.3.2 Komorbid

II.3.2.1 Hipertensi

Adanya hubungan peningkatan mortalitas dan morbiditas pada pasien hipertensi dengan COVID 19 telah menimbulkan perhatian khusus pada kalangan peneliti. Wu dkk menemukan adanya peningkatan hazard ratio 1.70 untuk kasus kematian dan 1.82 pada kasus gangguan pernapasan akut berat. Dan menurut Zhou dkk menemukan hazard ratio 3.5 pada kasus kematian yang diteliti pada 191 pasien dengan COVID 19. Tidak ditemukan penyebab yang pasti dari kedua penelitian ini apakah patogenesis dari hipertensi atau hubungan terapi spesifik seperti pemberian ACE inhibitor dan angiotensin receptor blocker (ARB) pasien hipertensi dengan hipertensi yang menyebabkan hubungan ini (Patel AB & Verma A, 2020).

Tentu saja yang menjadi hipotesa adalah ACE inhibitor dan ARB terkait dengan reseptor virus COVID 19 yaitu ACE2. ACE2 mempunyai spektrum yang luas di tubuh manusia dengan ekspresi dari ACE2 ini dapat ditemui di jantung, sistem gastrointestinal, paru dan ginjal. Yang menjadi perhatian bahwa ACE inhibitor dapat menghambat secara langsung ACE2, akan tetapi, fungsi dari ACE2 sebagai karboksipeptidase tidak dihambat oleh obat ACE inhibitor yang diberikan. Sebagai tambahan ACE inhibitor dan ARB meningkatkan ekspresi dari ACE2 sehingga

meningkatkan kemungkinan pasien dengan Hipertensi terinfeksi dengan COVID 19 (Patel AB & Verma A, 2020).

II.3.2.2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus memiliki hubungan yang cukup kuat terhadap mortalitas pasien dengan COVID 19. Beberapa penyebab yang diperkirakan adalah adanya gangguan dari kemotaksis neutrophil dan fagositosis. Faktor lain yang menjadi bahan diskusi pasien diabetes mellitus dengan COVID 19 adalah adanya peningkatan ekspresi dari ACE2, gangguan fungsi dari sel T, dan peningkatan kadar IL-6 (Singh AK dkk., 2020).

II.3.2.3 Riwayat Merokok

Beberapa kepustakaan telah menerangkan penyebab merokok menjadi resiko dari perburukan gejala pasien COVID 19 dengan pneumonia. Penelitian terbaru menerangkan kebanyakan gejala klinis dari COVID 19 diakibatkan oleh adanya disfungsi dari nicotinic kolinergik system, dan dihipotesiskan bahwa nikotin mampu memodulasi respon sistem imun dengan cara mengaktifkan fungsi dari jalur antikolinergik. Jalur anti inflamasi antikolinergik, dimediasi utamanya oleh dari nervus vagus dan alfa 7 nikotinic asetilkolin reseptor, yang mana memiliki efek immunomodulator tersedia di dalam tiap sel makrofag, epitel bronkial, dan sel endotel. Dari respon ini kemudian menghasilkan mekanisme reflex komunikasi *bidirectional* antara imunitas bawaan dan system saraf. Aktivasi dari anti inflamasi kolinergik ini telah menunjukkan adanya

penurunan dari produksi agen roinflamasi dan dapat mengontrol respon hiperinflamasi akut pada hewan coba (Berlin I & Thomas D, 2020).

Hal lain yang menjadi perhatian pada pasien COVID 19 dengan Riwayat merokok adalah adanya relasi antara nikotin dan COVID 19, relasi tersebut adalah peningkatan ekspresi dari reseptor ACE 2 yang kita ketahu sebagai reseptor utama dari coronavirus ini (Berlin I & Thomas D, 2020).

II.3.2.4 Riwayat Gagal Ginjal Kronik (GGK)

Selain sel saluran napas, organ lain yang berdampak oleh karena COVID 19 adalah ginjal, ileum dan jantung, khususnya pada kondisi viremia. Pada kultur yang dilakukan pada tubulus proksimal ginjal pasien covid 19, sel mesangial glomerular dan podosit mengekspresikan ACE2 dan inilah penyebab utama mengapa pasien GGK rentan terhadap COVID 19 (Marco LD dkk., 2020).

Pada pasien dengan GGK menyebabkan perubahan yang nyata pada system imun, termasuk adanya sistemik inflamasi yang persisten dan kondisi immunosupresi. Perubahan yang nyata pada pasien GGK adalah disfungsi dari fagositosis Sel B dan Sel T dan peningkatan konsentrasi dari sitokin pro inflamasi dan monosit inflamatori. Perubahan ini berkembang seiring dengan penurunan dari fungsi ginjal. Mengenai disfungsi dari system imun, pada pasien GGK fungsi dari Neutrofil menurun pada kondisi pre-dialisis dan dialysis. Begitu juga dengan sel B, pada pasien dengan GGK terjadi peningkatan kejadian apoptosis dari Sel

B, sehingga pasien masuk kedalam kondisi limfopenia sel B. sel T dari pasien GGK terjadi gangguan dari aktivasinya dan menyebabkan juga kondisi limfopenia sel T sehingga pasien lebih rentan terhadap infeksi oleh karena kondisi immunodefisiensi. Hal-hal tersebut di atas adalah beberapa faktor yang menyebabkan pasien dengan GGK lebih rentan terhadap COVID 19 (Marco LD dkk., 2020).

II.3.2.5 Riwayat Penyakit Jantung Koroner

II.3.2.6 Obesitas

Pasien Obesitas memiliki kondisi lingkungan dalam tubuh yang memiliki potensi untuk terjadi perburukan gejala pada pasien COVID 19 oleh karena pada pasien Obesitas meemilikit tahapan respon imunitas adaptif yang berbeda dengan pasien berat badan normal. Setelah dievaluasi pada pasien obesitas lebih cenderung memiliki kadar leptin (suatu agen pro inflamasi adipokin) yang cukup tinggi dan kadar adiponectin yang rendah (suatu agen anti inflamasi). Kondisi lingkungan hormonal yang tiddak diinginkan ini yang nantinya menyebabkan adanya disregulasi dari respon system imun dan memicu kedalam kondisi komplikasi yang diakibatkan oleh obesitas. Pada kondisi basal, pasien obesitas memiliki kadar sitokin proinflamasi yang tinggi seperti TNF α , MCP-1 dan IL-6, semuanya diproduksi oleh jaringan lemak visceral dan subkutaneus yang menyebabkan disregulasi dari system kekebalan bawaan. Ketika terpapar oleh antigen pada pasien obesitas , didapatkan adanya penurunan kadar aktivasi dari makrofag dan kondisi ini

menumpulkan produksi dari sitokin proinflamasi (Luzy L & Radaelli MG, 2020).

Menurut Zhang dkk, mengemukakan bahwa resistensi dari leptin adalah kofaktor terjadinya pandemic influenza H1N1, leptin menjadi regulator utama untuk maturasi, perkembangan dan berfungsinya sel B. sama halnya pada pasien dengan obesitas fungsi limfosit juga terganggu yang menyebabkan gangguan respon memori dari sel T yang berperan dalam sistem imunitas (Efektivitas dari vaksin) (Luzy L & Radaelli MG, 2020).

II.4. Penanda Infeksi

Secara klinis, banyak pasien yang menunjukkan perburukan dalam waktu singkat. Para peneliti memperkirakan ini disebabkan oleh adanya “badai inflamasi”, nama lain dari reaksi sitokin yang berlebihan. Pada beberapa penelitian lain, subset dari limfosit dan sitokin pada 123 pasien (102 bergejala ringan dan 21 pasien gejala berat) dilakukan analisis dan penelitian menunjukkan adanya sel T CD4+ dan CD8+ dalam jumlah yang sedikit. Dan level IL-6 dan IL-10 meningkat pada kasus berat. Infeksi berat bakteri, jamur dan parasit, sepsis, SIRS, juga pada *multiple organ dysfunction*. Level prokalsitonin pada serum meningkat, di mana umumnya prokalsitonin tidak meningkat pada infeksi virus (Ma A dkk., 2020).

Pada penelitian lain, konsentrasi prokalsitonin meningkat > 0,05 ng/ml, dan ini diperkirakan kemungkinan adanya multipel infeksi pada

pasien *critically-ill* dan membutuhkan pula terapi antibiotik. Peningkatan leukosit dan Neutrofil juga dapat disebabkan oleh pemberian glukokortikoid (Ma A dkk., 2020).

Umur dan laju endap darah, D-dimer, albumin dan IL-6 kemungkinan berhubungan dengan beratnya penyakit COVID-19 pada pasien. Laju endap darah dapat digunakan sebagai indikator yang bermakna untuk membedakan penyakit berat COVID-19 pada fase awal, dengan ini dapat meningkatkan angka survival pada pasien berat (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

II.4.1. Rasio Neutrofil/Limfosit (NLR)

Limfopenia, neutrofilia, dan peningkatan NLR umumnya muncul dan berhubungan dengan beratnya infeksi virus. Data terbaru menunjukkan NLR diidentifikasi sebagai prediktor yang bermakna terhadap prognosis COVID-19 yang berat (Ma A dkk., 2020).

NLR merupakan biomarker sederhana dari suatu inflamasi yang dapat diperiksa bersamaan dengan pemeriksaan darah rutin. Penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan NLR berhubungan dengan klinis perburukan dan mortalitas dari pasien COVID-19 (Ma A dkk., 2020).

Penelitian oleh Ma dkk. menunjukkan bahwa NLR 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 (Ma A dkk., 2020).

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 (Ma A dkk., 2020).

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 NLR 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 (Liu Y dkk., 2020).

II.4.2. C-Reactive Protein (CRP)

Sama halnya dengan SARS, 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-Reaktif 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 (Xiaomin L dkk., 2020).

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- α . 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 ((Xiaomin L dkk., 2020; Yamada T dkk., 2020).

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- α , 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. Efek langsung dari infeksi SARS-CoV-2 dan kerusakan organ oleh karena efek berlebihan dari respon inflamasi mungkin saja menjadi penyebab utama patogeneis 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 (Yamada T dkk., 2020).

II.5. Penanda Oksigenasi

Hubungan antara PO_2 arteri dan konsentrasi fraksi oksigen inspirasi, yang dijabarkan sebagai rasio PaO_2/FiO_2 mengukur efisiensi dari pertukaran gas di paru. Ketika PEEP memberikan rekrutment dari alveolar, PaO_2/FiO_2 akan meningkat, dan ketika PEEP tidak memberikan efek rekrutment dari alveolar, PaO_2/FiO_2 tidak akan berubah atau bahkan menurun, rasio PaO_2/FiO_2 digunakan sebagai parameter tidak langsung dari fraksi shunt di paru. Korelasi berhubungan yang telah dilaporkan adalah $PaO_2/FiO_2 \text{ Qs/Qt} <200 >20\%$, $>200 <20\%$. Keterbatasan dari rasio PaO_2/FiO_2 adalah ketidakmampuan untuk memperkirakan FiO_2 secara akurat jika menggunakan suplemental oksigen yang disalurkan via nasal prong atau open face mask (Marino PL, 2014; Vincent J dkk., 2017).

Sesak napas, gejala yang mudah dievaluasi, berhubungan dengan kematian pada pasien COVID-19 yang ada hubungannya dengan pneumonia tanpa memperkirakan variabel umur dan jenis kelamin. Akan tetapi, gejala klinis yang berhubungan dan mudah untuk kita evaluasi, adalah saturasi oksigen < 90% disamping pemberian suplemental oksigen, memberikan prediksi faktor resiko yang cukup kuat, pemeriksaan ini memang prediktor yang sangat kuat dari pemeriksaan pemeriksaan yang telah dilakukan, termasuk dari demografi dan nilai parameter inflamasi yang didapatkan (Xie J dkk., 2020).

Dari penelitian yang dilakukan, didapatkan nilai prognostik yang bermakna pada pasien dengan sesak napas dan hipoksemia pada pasien yang dirawat di rumah sakit oleh karena COVID-19 dengan gejala pneumonia, dimana prediktor strategi standar scoring yang dinilai adalah skala CURB-65, Pneumonia severity index, *acute physiology and chronic health evaluation II*. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk menilai prognosis yang bermakna dari beberapa model skala penilaian pneumonia COVID-19. Beratnya hipoksemia yang berhubungan dengan adanya peningkatan marker inflamasi (peningkatan WBC, hitung neutrofil, D-dimer dan CRP), inflamasi akut dari sistem pernapasan yang disebabkan oleh virus dan atau infeksi bakteri sekunder kemungkinan berhubungan terhadap kemungkinan adanya cedera paru dan hipoksemia persisten yang didapatkan. Apakah jika menurunkan respon inflamasi pada pasien COVID-19 di fase awal akan meningkatkan oksigenasi masih diperlukan penelitian lebih lanjut (Xie J dkk., 2020).