Faktor - Faktor Prediktor Kegagalan Terapi *High Flow Nasal Cannula* pada Pasien Sakit Kritis dengan Covid-19 di Unit Perawatan Intensif

Ridwan[1*], Syamsul Hilal Salam[2], Haizah Nurdin[2], Andi Husni Tanra[2], Faisal Muchtar[2], Ari Santri[2], Andi Alfian Zainuddin[2]

1. *Departemen Ilmu Anestesi Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.*
2. *Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.*

**penulis korespondensi*

DOI: 10.55497/majanestcricar.v40i3.254

ABSTRAK

Latar Belakang: Sistem penilaian yang dipakai dan lazim digunakan di *Intensive Care Unit* (ICU) untuk memprediksi *outcome* terapi *High Flow Nasal Cannula* (HFNC) melalui *respiratory rate oxygenation* (ROX) *Index*. ROX *Index* adalah skoring yang telah tervalidasi berdasarkan terapi yang diberikan pada pasien *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan pneumonia. Kehandalan ROX Index dalam memprediksi kegagalan terapi HFNC sudah diakui secara luas, namun masih diperlukan prediktor lain yang lebih akurat dan cepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), kadar ferritin, Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), kadar D-dimer serta *C-Reactive Protein* (CRP) sebagai prediktor kegagalan terapi HFNC pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif *case control* dengan mengambil data rekam medis pasien sakit kritis dengan COVID-19 yang menggunakan terapi HFNC di ICU *Infection Center* RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Sampel adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi. Data yang memenuhi kriteria ditabulasi menggunakan Microsoft Excel, analisis menggunakan *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) *for Windows 25.0*. Analisis dilakukan secara bertahap, meliputi analisis deskriptif, analisis bivariat data diolah menggunakan uji T atau Mann Whitney. Dilakukan juga analisis regresi logistik untuk mengetahui kemampuan masing-masing variabel sebagai suatu prediktor.

Hasil: Terdapat perbedaan yang bermakna skor SOFA (p=0,027), parameter Ratio Neutrofil Limfosit (p=0,014), dan kadar *C-Reactive Protein* (p=0,046) terhadap kelompok Sukses Terapi HFNC dan Gagal Terapi HFNC (p=0,027). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar ferritin (p=0,747) dan kadar D-dimer (p=0,251) terhadap kedua kelompok. Uji regresi logistik menunjukkan bahwa yang dapat digunakan sebagai prediktor adalah nilai Skor SOFA (p=0,017) dan RNL (p=0,046), sedangkan variabel lain memiliki nilai p>0,05.

Simpulan: Skor SOFA dan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dapat digunakan sebagai prediktor kegagalan terapi HFNC pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.

Kata Kunci: *C-Reactive Protein*; *D-dimer*; *high flow nasal cannula;* RNL; Skor SOFA.

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

Ridwan[1*], Syamsul Hilal Salam[2], Haizah Nurdin[2], Andi Husni Tanra[2], Faisal Muchtar[2], Ari Santri[2], Andi Alfian Zainuddin[2]

1. *Departement of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia.*
2. *Departement of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Gadjah Mada.*

**corresponding author*

DOI: 10.55497/majanestcricar.v40i3.254

ABSTRACT

Background: *The scoring system commonly used in the Intensive Care Unit (ICU) to predict the outcome of High Flow Nasal Cannula (HFNC) therapy is the ROX Index. ROX index is a score that has been validated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and pneumonia. The reliability of the ROX Index in predicting the failure of HFNC therapy is widely recognized, but other more accurate and faster predictors are still needed. This study aim is to determine SOFA scores, ferritin levels, Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), D-dimer levels, and C-Reactive Protein (CRP) as predictors of HFNC therapy failure in critically ill patients with COVID-19 in the ICU.*

Methods: *This is a retrospective case-control study by taking medical records of critically ill patients with COVID-19 who used HFNC therapy at the ICU Infection Center Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar. Data that met the criteria were tabulated using Microsoft Excel and analyzed using Statistical Product and Service Solutions (SPSS) for Windows 25.0. The analysis was carried out in stages, including descriptive and bivariate analysis. Logistic regression analysis was also carried out to determine the ability of each variable as a predictor.*

Results: *There was a significant difference in SOFA scores (p=0.027), NLR parameter (p=0.014), and CRP levels (p=0.046) against the HFNC Therapy Success and HFNC Therapy Failure groups (p=0.027). There was no significant difference in ferritin levels (p=0.747) and D-dimer levels (p=0.251) between the two groups. The logistic regression test showed that what could be used as predictors were SOFA scores (p=0.017) and NLR (p=0.046), while other variables had p-value>0.05.*

Conclusion: *SOFA Score and NLR can be used as predictors of HFNC therapy failure in critically ill patients with COVID-19 in the ICU.*

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

PENDAHULUAN

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang dikenal sebagai *Coronavirus disease* 2019 (COVID-19 menyebar dengan cepat ke seluruh China dan beberapa negara lain. Hingga pertengahan bulan September 2020 dilaporkan sekitar 30 juta kasus kumulatif dengan 930 ribu kematian. Persentase kematian pasien di rawat inap adalah 4,3-11% sedangkan kematian yang terjadi sejak 28 hari dari pasien kritis dilaporkan menjadi 61,5%. Indonesia juga terdampak pandemi ini dengan total kasus 225 ribu dan 9.000 kematian yang tercatat sampai dengan pertengahan bulan September 2020.[1–5]
Dari pengamatan klinis selama dilakukan perawatan pada pasien COVID-19 dapat terjadi perburukan yang sangat cepat yang akhirnya berkembang menjadi gagal napas atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan bahkan terjadi 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.[6]
Memperkirakan kegagalan suatu jenis terapi di *Intensive Care Unit* (ICU) sangat penting, baik secara klinis maupun administrasi. Prediksi tersebut berfungsi untuk memperkirakan pasien apakah masih perlu penanganan tersebut atau harus dilakukan eskalasi terapi. Keadaan pasien serta pemeriksaan penunjang memberikan informasi mengenai keadaan penyakit pasien sehingga dapat dijadikan panduan untuk keputusan terapi selanjutnya. Sistem penilaian yang baik dapat memperkirakan prognosis pasien dengan akurat, yang akan membantu klinisi untuk mengambil keputusan kelanjutan terapi, apakah akan dihentikan terapinya (*withdrawing*), tidak ditingkatkan terapinya (*withholding*), atau terapi tetap akan dilanjutkan.[7,8]
Sistem penilaian yang dipakai dan lazim digunakan di ICU beberapa negara termasuk Indonesia untuk memprediksi outcome terapi *High Flow Nasal Canule* (HFNC) adalah melalui *ROX Index*. *ROX index* ({SpO2/FiO2]/frekuensi pernapasan) adalah skor yang telah tervalidasi berdasarkan terapi yang diberikan pada pasien ARDS dan pneumonia.[9] Skor SOFA adalah salah satu sistem penilaian di ICU yang digunakan untuk menentukan sejauh mana fungsi organ seseorang.[10] Selain itu ada juga marker inflamasi seperti rasio netrofil-limfosit (RNL) yang dapat memberikan informasi akurasi mengenai berat dan fatalitas dari COVID-19.[9]
Penelitian multisenter observasional yang dilakukan oleh Artigas dkk. menunjukkan adanya korelasi yang sangat bermakna antara nilai skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) dengan kegagalan terapi HFNC pada pasien COVID-19.[10] Terkait ferritin, pada pasien dengan kadar ferritin yang tinggi dihubungkan dengan kejadian penyakit paru yang parah terkait COVID-19.[11] Sebuah penelitian meta-analysis menunjukkan peningkatan level ferritin secara signifikan pada pasien dengan kondisi berat jika dibandingkan dengan pasien kondisi ringan/ sedang. ((95% CI 306,51-489,02), P< ,001)
Masih pada penelitian yang sama, pada pasien yang tercatat meninggal memiliki tingkat ferritin yang sangat tinggi jika dibandingkan pasien yang selamat COVID-19. ((95% CI 391,01-963,33), P < ,001).[12]
Penelitian mengenai kehandalan D-dimer serta RNL dalam memprediksi prognosis COVID-19 dapat diketahui secara umum. Terkait dengan D-dimer juga dilakukan penelitian oleh Aggarwal dkk. yang menunjukkan bahwa kadar D-dimer yang tinggi terkait dengan kegagalan terapi HFNC pada ICU, dengan cut off setinggi 1,7 mg/L memiliki spesifitas sebesar 90,5%.[13] Sedangkan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) yang lebih dari 8,0 mg/dl memiliki korelasi dengan angka mortalitas dan penanganan pada pasien COVID-19 berat.[14]
Kehandalan *ROX Index* dalam memprediksi kegagalan terapi HFNC sudah diakui secara luas, namun masih diperlukan prediktor lain yang lebih akurat. Jumlah penderita dan mortalitas yang terus meningkat di Indonesia menjadi hal yang sangat mengkhawatirkan. Oleh karena itu, penelitian ini diperlukan sehingga dapat dijadikan referensi untuk keperluan manajemen pasien COVID-19 di masa mendatang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif case control dengan mengambil data pada rekam medis pasien sakit kritis dengan COVID-19 yang dirawat menggunakan terapi HFNC di ICU

Infection Center RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian mulai dilaksanakan pada bulan Oktober 2021. Populasi penelitian adalah semua pasien sakit kritis dengan COVID-19 yang dirawat menggunakan terapi HFNC. Sampel penelitian adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju untuk ikut dalam penelitian, yang diambil menggunakan tehnik total sampling. Kriteria inklusi penelitian adalah pasien sakit kritis dengan COVID-19 yang terkonfirmasi pemeriksaan RT-PCR dan berusia lebih dari 18 tahun, diberikan terapi HFNC dan dirawat inap Dirawat inap di ICU *Infection Center* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Kriteria ekslusi penelitian adalah data rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID-19 yang sulit dibaca atau tidak dilakukan pemeriksaan dengan lengkap, pasien berusia kurang dari 18 tahun, pasien meninggal kurang dari 24 jam rawat inap dan pasien pulang paksa atau pindah ke RS lain. Kelaikan etik (*ethical clearance*) didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan ekslusi kemudian diambil datanya mengenai demografi dan komorbid: identitas, umur, jenis kelamin, riwayat penyakit penyerta, hasil pemeriksaan klinis dan penunjang laboratorium untuk kadar ferritin, CRP dan D–dimer, RNL, serta komponen skor SOFA seperti tekanan parsial oksigen (PaO2), fraksi oksigen (FiO2), trombosit, kadar bilirubin, tekanan arteri rerata atau penggunaan obat-obatan inotropik, tingkat kesadaran GCS, serta kadar kreatinin serum serta data rekam medis hingga pasien konversi ke NIV (*Non Invasive Ventilation*)/Ventilasi Mekanik atau meninggal.

Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel, atau grafik untuk semua variabel yang diteliti. Data yang memenihi kriteria ditabulasi dalam tabel induk menggunakan Microsoft Excel, analisis menggunakan *SPSS for Windows 25.0*. Analisis dilakukan secara bertahap, meliputi analisis deskriptif dan analisis bivariat data diolah menggunakan uji T atau Mann Whitney U. Selanjutnya dilakukan analisis regresi logistik untuk mengetahui kemampuan masing-masing variabel sebagai suatu prediktor, apakah dapat memprediksi kegagalan terapi HFNC pada pasien.

HASIL PENELITIAN

Hasil uji homogenitas sampel berdasarkan karateristik sampel penelitian dapat dilihat pada tabel 1. Tabel 1 menunjukkan bahwa pada kelompok umur, sukses terapi HFNC didapatkan rata-rata umur 53,8±12,7 tahun sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC 59,4±12,2 tahun.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

	Sukses Terapi HFNC	Gagal Terapi HFNC	Nilai P
Umur (Mean ± SD)	29,5 ± 5,59	29,51 ± 5,57	0,056[a]
Laki-Laki (%)	22 (55)	36 (80)	
Jenis Kelamin			0,013[b]
Perempuan (%)	18 (45)	9 (20)	
Indeks Massa Tubuh (Mean ± SD)	26,2±17,8	22,4±2,5	0,196[a]
Diabetes Mellitus	7 (17,5)	16 (35,5)	0,063[b]
Hipertensi	8 (20)	17 (37,7)	0,074[b]
Penyakit Jantung	5 (12,5)	3 (6,7)	0,361[b]
CKD	6 (15)	5 (11,1)	0,596[b]
TB	0	1 (2,2)	0,346[b]
Hepatitis	2 (5)	0	0,131[b]
Stroke	0	3 (7,5)	0,098[b]
Neoplasma	1 (2,5)	1 (2,2)	0,933[b]

[a] Uji Mann Whitney U

[b] Uji Chi square, tidak homogen

Pada kelompok sukses terapi HFNC didapatkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 22 orang dan perempuan sebanyak 18 orang. Sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC jenis kelamin laki-laki sebanyak 36 orang, sedangkan perempuan sebanyak 9 orang. Indeks massa tubuh pada kelompok sukses terapi HFNC 26,2±17,8 kg/m2, sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC 22,4±2,5 kg/m2. Dari hasil diatas dapat diketahui bahwa jenis kelamin pada data penelitian ini dapat dikatakan tidak homogen (p<0,05) sedangkan pada kelompok umur dan indeks massa tubuh homogen (p>0,05). Pada riwayat penyakit komorbid menunjukkan bahwa pada kelompok sukses terapi HFNC, penyakit komorbid yang telah terdata, didapatkan 7 pasien menderita penyakit DM, 8 pasien menderita hipertensi, 5 pasien menderita penyakit jantung, 6 pasien menderita CKD, 2 pasien menderita hepatitis, dan 1 pasien menderita penyakit keganasan.

Sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC didapatkan 16 pasien menderita penyakit DM, 17 pasien menderita hipertensi, 3 pasien menderita penyakit jantung, 5 pasien menderita CKD, 1 pasien menderita TB, 3 pasien menderita stroke dan 1 pasien menderita keganasan. Semua variabel penyakit pada pasien setelah diuji menggunakan uji Chi Square, menghasilkan nilai p>0.05, yang berarti bahwa data pada kedua kelompok dapat dikatakan homogen. Tabel 2 menunjukkan skor SOFA pada kelompok sukses terapi HFNC didapatkan 4,4±1,8 sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC 5,2±2,3. Kadar ferritin pada kelompok sukses terapi HFNC 1041,7±315 mcg/L sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC sebesar 1215±777 mcg/L. Rasio neutrofil limfosit pada kelompok sukses terapi HFNC 8,1±4,6 sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC 11,9±8,1. Hasil D-dimer pada kelompok sukses terapi HFNC 7,4±14,3 mcg/L, sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC 12,6±22,9 mcg/L. Kadar *C-Reactive Protein* pada kelompok sukses terapi 121,6±237,7 mg/L sedangkan pada kelompok gagal terapi 189,2±430,4 mg/L.

Tabel 2. Nilai Skor SOFA, kadar ferritin, parameter RNL, kadar D-dimer serta CRP pada kedua kelompok terapi HFNC

Nilai masing-masing Skor	Sukses Terapi HFNC (Mean ± SD)	Gagal Terapi HFNC (Mean ± SD)
Skor SOFA	4,4±1,8	5,2±2,3
Kadar Ferritin	1041,7±315	1215±777
Rasio Neutrofil - Limfosit	8,1±4,6	11,9±8,1
D-dimer	7,4±14,3	12,6±22,9
C-Reactive Protein	121,6±237,7	189,2±430,4

Tabel 2 menunjukkan skor SOFA pada kelompok sukses terapi HFNC didapatkan 4,4±1,8 sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC 5,2±2,3. Kadar ferritin pada kelompok sukses terapi HFNC 1041,7±315 mcg/L sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC sebesar 1215±777 mcg/L. Rasio neutrofil limfosit pada kelompok sukses terapi HFNC 8,1±4,6 sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC 11,9±8,1. Hasil D-dimer pada kelompok sukses terapi HFNC 7,4±14,3 mcg/L, sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC 12,6±22,9 mcg/L. Kadar *C-Reactive Protein* pada kelompok sukses terapi 121,6±237,7 mg/L sedangkan pada kelompok gagal terapi 189,2±430,4 mg/L.

Tabel 3. Karakteristik kelompok gagal terapi HFNC

	Sukses Terapi HFNC	Gagal Terapi HFNC
Rata-rata ROX Index	6,6	3,2
Rata-rata lama penggunaan HFNC (hari)	7,5	5,6

Tabel 3 menunjukkan rata-rata ROX Index pada kelompok sukses terapi HFNC sebanyak 6,6, dengan rata-rata lama penggunaan HFNC selama 7,5 hari sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC sebanyak 3,2 dengan rata-rata lama penggunaan HFNC selama 5,6 hari sebelum gagal terapi.

Tabel 4 menunjukkan rata-rata skor SOFA pada kelompok sukses terapi HFNC 4,4±1,8 sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC 5,2±2,3.

Tabel 4. Perbandingan skor SOFA pada kedua kelompok

	Sukses Terapi HFNC		Gagal Terapi HFNC		Nilai P
	Mean ± SD	Median (Min-Max)	Mean ± SD	Median (Min-Max)	
Skor SOFA	4,4±1,8	2-11	5,2±2,3	2-12	0,027a
Kadar Ferritin	1041,6 ± 315	379,2-2090	1215± 777	148,9-4516,3	0,747b
Rasio Neutrofil - Limfosit	8,1 ± 4,6	2,1-20,7	11,9 ± 8,1	0,6-44,0	0,014a
D-dimer	7,4±14,3	0,1-82,5	12,6±22,9	0,4-110,4	0,251b
C-Reactive Protein	121,6±237,7	0,10-1519	189,4±430,7	0,6-2937	0,046a

a Uji Mann Whitney U signifikan
b Uji Mann Whitney U tidak signifikan

Dari data diatas, diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna skor SOFA pada kelompok Sukses Terapi HFNC dan Gagal Terapi HFNC (p=0,027). Tabel di atas menunjukan rata-rata kadar ferritin pada kelompok sukses terapi HFNC 1041,6±315 sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC 1215±777. Dari data diatas, diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna dari kadar ferritin pada kelompok Sukses Terapi HFNC dan Gagal Terapi HFNC (p=0,747). Selain itu, tabel di atas menunjukkan rata-rata rasio neutrofil limfosit pada kelompok sukses terapi HFNC 8,1±4,6 sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC 11,9±8,1. Dari data diatas, diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dari rasio neutrofil limfosit pada kelompok Sukses Terapi HFNC dan Gagal Terapi HFNC (p=0,014). Tabel di atas juga rata-rata kadar D-dimer pada kelompok sukses terapi HFNC 7,4±14,3 sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC 12,6±22,9. Dari data diatas, diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna dari kadar D-dimer pada kelompok Sukses Terapi HFNC dan Gagal Terapi HFNC (p=0,251). Pada tabel di atas menunjukkan rata-rata kadar C-Reactive Protein pada kelompok sukses terapi HFNC 121,6±237,7 sedangkan pada kelompok gagal terapi HFNC 189,24±430,37. Dari data diatas, diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dari kadar C-Reactive Protein pada kelompok Sukses Terapi HFNC dan Gagal Terapi HFNC (p=0,046).

Tabel 5. Hasil regresi logistik pada masing-masing kelompok variabel

	Nilai P	OR (Exp(B))	95% CI
Rata-rata ROX Index	0,017	1,832	1,116-3,088
Rata-rata lama penggunaan HFNC (hari)	0,046	1,091	1,001-1,188
CRP	0,391[a]	1,001	0,999-1,003

Data diuji dengan Uji Regresi Logistik [a] not significant

Tabel 5 menunjukkan uji regresi logistik bermakna dan dapat digunakan sebagai prediktor adalah nilai Skor SOFA dengan nilai p=0,017 dan RNL dengan nilai p=0,046, sedangkan variabel yang lain memiliki nilai p>0,05. Pada skor SOFA didapatkan nilai Exp(B) yakni 1,832 dengan 95% CI 1,116-3,088 sedangkan pada nilai RNL didapatkan nilai Exp(B) yakni 1,091 dengan 95% CI 1,001-1,188.

PEMBAHASAN

Gagal napas hipoksemia adalah tanda utama dari penyakit corona virus gejala berat (COVID-19). Prinsip terapi oksigen dengan HFNC didasarkan pada sebuah alat yang mampu memberikan kebutuhan oksigen yang hangat dan lembab pada aliran yang tinggi melalui nasal kanul. Sistem penilaian yang dipakai dan lazim digunakan di ICU beberapa negara termasuk Indonesia untuk memprediksi *outcome* terapi HFNC adalah melalui *ROX Index*. Kehandalan *ROX Index* dalam memprediksi kegagalan terapi HFNC sudah diakui secara luas, namun masih diperlukan prediktor lain yang lebih akurat dan cepat terkait prediksi kegagalan terapi HFNC.[15]

Uji statistik didapatkan nilai p=0,02 sehingga disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada skor SOFA kedua kelompok penelitian. Hasil penelitian ini sejalan dengan sebuah studi kohort yang dilakukan oleh Zhou dkk. dengan mengidentifikasi beberapa faktor risiko kematian COVID-19 pada pasien dewasa yang dirawat di dua 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 risiko kegagalan terapi dan kemungkinan kematian yang lebih tinggi.[16] Sebuah penelitian multisenter observasional yang dilakukan oleh Artigas dkk. juga menunjukkan adanya korelasi yang sangat bermakna antara nilai skor SOFA dengan kegagalan terapi HFNC pada pasien COVID-19. Skor SOFA yang lebih tinggi pada pasien yang diterapi menggunakan HFNC dapat memprediksi kebutuhan penggunaan intubasi. Hal ini sebagian besar terkait dengan gangguan hemodinamik yang dialami akibat kegagalan organ.[10]

Pasien dengan kadar ferritin yang tinggi, biasanya dihubungkan dengan kejadian penyakit paru yang parah terkait COVID-19, namun dari uji statistik yang dilakukan dalam penelitian ini diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan kadar ferritin pada kelompok sukses terapi HFNC dan gagal terapi HFNC dimana nilai p=0,747. Rerata kadar ferritin pada pasien sukses terapi HFNC 1041,7±315 sedangkan pasien gagal terapi 1215±777. Kadar ferritin biasanya meningkat pada pasien dengan penyakit paru yang parah. Sebuah penelitian *meta-analysis* menunjukkan peningkatan level ferritin secara signifikan pada pasien dengan kondisi berat jika dibandingkan dengan pasien kondisi ringan/sedang. ((95% CI 306,51-489,2), nilai p< ,001) masih pada penelitian yang sama, pasien yang tercatat meninggal memiliki tingkat ferritin yang sangat tinggi jika dibandingkan pasien COVID-19 yang sembuh.[11]

Tidak terdapatnya perbedaan yang signifikan antara kadar ferritin kelompok sukses terapi dan gagal terapi HFNC pada penelitian ini menunjukan bahwa walaupun terjadi peningkatan kadar ferritin pada sampel yang diamati, tidak cukup spesifik untuk dapat dijadikan prediktor kegagalan terapi HFNC. Secara khusus penelitian yang menjadikan kadar ferritin sebagai prediktor kegagalan terapi HFNC pada pasien COVID-19 juga masih sulit ditemukan, yang ditemukan hanya sebatas adanya asosiasi dengan tingkat keparahan penyakit.RNL merupakan biomarker sederhana dari suatu inflamasi yang dapat diperiksakan bersamaan dengan pemeriksaan darah rutin, perbedaan yang bermakna antara RNL pada kelompok sukses terapi dan gagal terapi HFNC dimana nilai p 0,014. Berdasarkan penelitian oleh Ma dkk, RNL dapat menjadi biomarker yang bernilai untuk mengenali adanya gejala berat dari COVID-19, dimana nantinya hal ini memfasilitasi para klinisi untuk memberikan strategi dukungan respirasi yang optimal terhadap pasien COVID-19 yang mengalami ARDS sedang hingga berat.[16] 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-reactive protein*, dan prokalsitonin pada penelitian ini.

Rerata kadar D-dimer menunjukan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar D-dimer pada kelompok Sukses Terapi HFNC dan Gagal Terapi HFNC. Kadar D-dimer yang lebih dari nilai normal rujukan menunjukkan adanya produk degradasi fibrin dalam kadar yang tinggi; mempunyai arti adanya pembentukan dan pemecahan trombus dalam tubuh. Kadar D-dimer dalam batas nilai rujukan menunjukkan tidak terdapat penyakit atau keadaan akut yang menyebabkan pembentukan dan pemecahan bekuan, karena tes ini mengukur aktivitas fibrinolitik dalam darah. Peningkatan kadar D-dimer menunjukan peningkatan produksi *fibrin degradation*

products (FDP), terdapat pembentukan dan pemecahan trombus yang signifikan dalam tubuh tetapi tidak menunjukkan lokasinya. D-dimer meningkat pada post-operasi, trauma, infeksi, post-partum, eklampsia, penyakit jantung, keganasan.[17]

Penelitian mengenai kehandalan D-dimer memprediksi prognosis COVID-19 dapat diketahui secara umum. Penelitian yang dilakukan oleh Jianhong Fu pada 75 pasien di Cina menunjukkan hasil signifikan dalam memprediksi tingkat keparahan COVID-19.18 Terkait dengan D-dimer juga dilakukan penelitian oleh Aggarwal, dkk yang menunjukkan bahwa kadar D-dimer yang tinggi terkait dengan kegagalan terapi HFNC pada ICU, dengan cut off setinggi 1,7 mg/L dengan spesifitas 90,5%.[13]

Penelitian Aggarwal dkk. merupakan penelitian studi kohort retrospektif yang dilakukan pada 31 pasien dengan nilai median umur 62 tahun, pada periode September s/d Desember 2020. Pasien yang dikategorikan sebagai gagal terapi HFNC memiliki nilai median D-dimer yang lebih tinggi (2,2 mcg/mL vs 0,6 mcg/mL, p=0,001) serta SpO2 yang lebih rendah pada saat admisi (70% vs 80%, p=0,026) jika dibandingkan dengan kelompok sukses terapi HFNC.[13]

CRP merupakan pemeriksaan rutin marker inflamasi yang banyak ditemukan meningkat kadarnya ada pasien COVID-19 bergejala berat. Sebagai salah satu biomarker fase akut yang paling khas, CRP dapat meningkat cepat setelah onset inflamasi, kerusakan sel maupun cedera jaringan nilai p pada kelompok Sukses Terapi dan Gagal Terapi HFNC 0,046<0,05. Basheer dkk. dalam penelitiannya mengemukakan penanda inflamasi (CRP, D-dimer dan IL-6) secara signifikan lebih tinggi pada kelompok *non survivor*. Tingkat sitokin CXCL-10, GCSF, IL-2 dan IL-6 juga secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang sakit parah dan juga pada pasien yang sakit kritis. Kondisi ini sejalan dengan badai sitokin yang merupakan hasil dari respons imun terhadap virus dan kemungkinan merupakan faktor risiko kematian utama pada pasien COVID-19.[15] Lebih lanjut penelitian yang lebih spesifik yang menjadikan CRP sebagai prediktor kegagalan terapi HFNC masih sangat kurang, yang banyak ditemukan adalah korelasi secara umum dengan tingkat keparahan.

Berdasarkan regresi logistik yang dilakukan dengan menggunakan semua variabel didapatkan bahwa skor SOFA dan RNL memiliki nilai yang signifikan jika digunakan sebagai prediktor untuk membedakan gagal terapi atau sukses terapi penggunaan HFNC. Pada penelitian ini didapatkan nilai p sebesar 0,017 untuk skor SOFA dan 0,046 untuk RNL. Nilai odd ratio skor SOFA yang didapatkan pada penelitian ini sebesar 1,832, sedangkan untuk RNL 1,091, yang bermakna bahwa peningkatan skor SOFA dapat meningkatkan potensi kegagalan terapi pada pasien sebesar 1,8 kali jika dibandingkan dengan pada pasien yang memiliki skor SOFA yang rendah, dengan 95% CI 1,200-3,487 dan peningkatan nilai RNL dapat meningkatkan potensi kegagalan terapi pada pasien sebesar 1,09 kali jika dibandingkan dengan pada pasien yang memiliki nilai RNL yang rendah, dengan 95% CI 1,001-1,188.

Pada penelitian ini juga dilakukan penentuan cut off pada variabel yang dapat digunakan sebagai prediktor yakni Skor SOFA dan RNL. Didapatkan nilai cut off skor SOFA yakni 4,5 dengan sensitivitas 73,3% dan spesifisitas 60% dan pada RNL didapatkan nilai cut off point nilai RNL yakni 7,6 dengan sensitivitas 75,6% dan spesifisitas 62,5%.

Hasil penelitian ini sejalan dengan sebuah studi kohort yang dilakukan oleh Zhou dkk. dengan mengidentifikasi beberapa faktor risiko kematian COVID-19 pada pasien dewasa yang dirawat di dua 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 risiko kegagalan terapi dan kemungkinan kematian yang lebih tinggi.[19] Dalam penelitian multisenter observasional yang dilakukan oleh Artigas dkk. juga menunjukkan adanya korelasi yang sangat bermakna antara nilai skor SOFA dengan kegagalan terapi HFNC pada pasien COVID-19. Skor SOFA yang lebih tinggi pada pasien yang diterapi menggunakan HFNC dapat memprediksi kebutuhan penggunaan intubasi. Hal ini sebagian besar terkait dengan gangguan hemodinamik yang dialami akibat kegagalan organ.[10]

Penggunaan nilai RNL pada kasus COVID-19 dapat dilihat pada penelitian yang dilakukan oleh Ma dkk. RNL dapat menjadi biomarker yang bernilai untuk mengenali adanya gejala berat dari COVID-19.20 Adanya hal tersebut,

dapat menjadi acuan para klinisi agar dapat memberikan strategi pengobatan yang optimal kepada pasien yang mengalami ARDS sedang hingga berat. Namun secara khusus penelitian yang menggunakan RNL sebagai prediktor kegagalan terapi HFNC pada pasien COVID-19 belum ada kami temukan.

SIMPULAN

Skor SOFA dan parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dapat digunakan sebagai prediktor kegagalan terapi HFNC pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 di ICU.Perlu adanya penelitian kohort dengan sampel yang lebih besar untuk mengonfirmasi kehandalan skor SOFA dan parameter Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) sebagai prediktor kegagalan terapi HFNC pada pasien COVID-19 atau penyakit infeksi paru lainnya.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507–13.
2. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. Viruses 2020; 12: 135.
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, wang B, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. Jama 2020; 323: 1061–69.
4. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 2020; 579: 265–9.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China,2019. N Engl J Med 2020. 382(8):727-33.
6. Zou X, Li S, Fang M, Hu M, Bian Y, Ling J, et al. Acute physiology and chronic health evaluation II score as a predictor of hospital mortality in patients of coronavirus disease 2019. Crit care med 2020; 48: e657-65
7. Sunaryo A, Redjeki IS, Bisri T. Perbandingan validasi APACHE II dan SOFA score untuk memperkirakan mortalitas pasien yang dirawat di ruang perawatan intensif. MKTII 2012; 2: 11–20.
8. Hall J, Schmidt G, Wood L. Principles of critical care. McGraw-Hill Prof Med/Tech, 2005.
9. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu Jianwu, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. J Med Virol 2020; 92: 2188–92.
10. Mellado-Artigas R, Mujica LE, Ruiz ML, Ruiz ML, Ferreyro BL, Angriman F, et al. Predictors of failure with high-flow nasal oxygen therapy in COVID-19 patients with acute respiratory failure: a multicenter observational study. J Intensive Care 2021; 9: 1–9.
11. Carubbi F, Salvati L, Alunno A, Maggi F, Borghi E, Mariani R, et al. Ferritin is associated with the severity of lung involvement but not with worse prognosis in patients with COVID-19: data from two Italian COVID-19 units. Sci Rep 2021; 11: 1–11.
12. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. J Clin Lab Anal 2020; 34: e23618.
13. Aggarwal A, Arora U, Mittal A, Aggarwal A, Singh K, Ray A, et al. Use of HFNC in COVID-19 patients in non-ICU setting: Experience from a tertiary referral center of north India and a systematic review of literature. Indian J Crit Care Med 2022 26(4):528-30.
14. Lee JY, Kim HA, Huh K, Hyun M, Rhee JY, Jang S, et al. Risk factors for mortality and respiratory support in elderly patients hospitalized with COVID-19 in Korea. J Korean Med Sci; 35(23):e223.
15. Basheer M, Saad E, Shlezinger D, Assy N. Convalescent plasma reduces mortality and decreases hospitalization stay in patients with moderate COVID-19 pneumonia. Metabolites 2021; 11(11):761.
16. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med 2020; 46: 1603–6.
17. Mueller AA, Tamura T, Crowley CP, DeGrado JR, Haider H, Jezmir JL, et al. Inflammatory biomarker trends predict a respiratory decline in COVID-19 patients. Cell Rep Med 2020; 1(8): 100144.

18. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. Thromb Res 2020; 192: 3–8.
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395(10229): 1054–62.
20. Ma A, Cheng J, Yang J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. Crit Care 2020; 24: 1–4.