

Penyakit Dalam Indonesia

pISSN: 2406-8969
eISSN: 2549-0621



Volume 9 Issue 1 Maret 2022



Official Journal of
Department of Internal Medicine,
Universitas Indonesia

3-31-2022

Comparison of Hospital Mortality, Length of Stay, Renal Recovery, and Needs for Hemodialysis in Acute Kidney Injury (AKI) Patients due to Septic and Non-septic, and Factors Affecting Patients' Mortality

Mochammad Jalalul Marzuki

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang, alulmarzuki@gmail.com

Nursamsu Nursamsu

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjajaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Ban2Divisi Ginjal dan Hipertensi, SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang

Achmad Rifai

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjajaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Ban2Divisi Ginjal dan Hipertensi, SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Marzuki, Mochammad Jalalul; Nursamsu, Nursamsu; and Rifai, Achmad (2022) "Comparison of Hospital Mortality, Length of Stay, Renal Recovery, and Needs for Hemodialysis in Acute Kidney Injury (AKI) Patients due to Septic and Non-septic, and Factors Affecting Patients' Mortality," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 1, Article 1.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i1.623

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss1/1>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Perbandingan Mortalitas, Lama Rawat, Perbaikan Fungsi Ginjal, dan Kebutuhan Hemodialisis Selama Perawatan pada Pasien *Acute Kidney Injury* (AKI) dengan dan Tanpa Sepsis, Serta Faktor yang Memengaruhi Mortalitas Pasien

Comparison of Hospital Mortality, Length of Stay, Renal Recovery, and Needs for Hemodialysis in Acute Kidney Injury (AKI) Patients due to Septic and Non-septic, and Factors Affecting Patients' Mortality

Mochammad Jalalul Marzuki¹, Nursamsu², Achmad Rifai²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjajaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Ban²Divisi Ginjal dan Hipertensi, SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang

Korespondensi:

Mochammad Jalalul Marzuki. Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I, Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur. Email: alulmarzuki@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. *Acute kidney injury* (AKI) merupakan komplikasi utama pada pasien dengan kondisi kritis yang berpengaruh terhadap mortalitas. Sepsis merupakan faktor predisposisi utama terjadinya AKI serta memberikan prognosis yang buruk dan angka mortalitas yang tinggi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbandingan mortalitas selama perawatan, lama rawat, perbaikan fungsi ginjal, dan kebutuhan hemodialisis antara pasien AKI akibat sepsis dan non-sepsis, serta faktor-faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien AKI.

Metode. Penelitian observasional analitik dilakukan pada pasien usia ≥ 40 tahun yang didiagnosis AKI berdasarkan kriteria KDIGO. Data diambil dari rekam medis pasien di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang selama Januari - Juni 2019. Pasien dikelompokkan ke dalam kelompok sepsis dan non-sepsis berdasarkan kriteria diagnostik di instalasi gawat darurat. Kemudian, dilakukan pemantauan luaran yaitu mortalitas selama perawatan, lama rawat, perbaikan fungsi ginjal, dan kebutuhan hemodialisis, serta analisis faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien. Perbedaan kejadian mortalitas, perbaikan fungsi ginjal, dan kebutuhan hemodialisis antarkelompok dianalisis dengan analisis bivariat *chi square*, sedangkan perbedaan lama rawat dianalisis dengan uji *Mann Whitney*. Faktor risiko yang berpengaruh terhadap mortalitas diuji dengan analisis multivariat regresi logistik berganda.

Hasil. Didapatkan 135 subjek yang terdiri dari 80 (59,25%) subjek kelompok sepsis dan 55 (40,74%) subjek non-sepsis. Pasien AKI akibat sepsis mempunyai tingkat mortalitas selama perawatan yang lebih tinggi ($p=0,002$), kebutuhan hemodialisis yang lebih tinggi ($p=0,017$), perbaikan fungsi ginjal yang lebih rendah ($p=0,022$), dan durasi rawat inap yang lebih lama ($p=0,004$) secara bermakna dibandingkan dengan non-sepsis. Faktor yang paling berpengaruh terhadap mortalitas pada pasien AKI dari hasil analisis multivariat adalah kondisi sepsis [OR 3,468 (IK 95% 1,438-8,366); $p=0,006$], oligoanuria [OR 2,923 (IK 95% 0,950-8,990); $p=0,041$], dan penurunan kesadaran [OR 3,817 (IK 95% 1,589-9,168); $p=0,003$].

Kesimpulan. Pasien AKI dengan sepsis memiliki tingkat mortalitas selama perawatan yang lebih tinggi, durasi rawat inap yang lebih lama, perbaikan fungsi ginjal yang lebih rendah, serta kebutuhan hemodialisis yang lebih tinggi dibandingkan dengan AKI non-sepsis. Kondisi sepsis, oligoanuria, dan penurunan kesadaran memberikan pengaruh yang bermakna terhadap mortalitas pasien AKI.

Kata Kunci: AKI, hemodialisis, lama rawat, mortalitas, non-sepsis, perbaikan fungsi ginjal, sepsis

ABSTRACT

Introduction. *Acute kidney injury* (AKI) is a major complication in critically ill patients that affects mortality. Sepsis is a major predisposing factor for AKI and provides a poor prognosis and high mortality rate. This study aimed to identify the difference of hospital mortality, length of stay, renal recovery, and needs for hemodialysis between AKI patients due to sepsis and non-

sepsis, as well as to determine the factors that influence the mortality of patients with AKI.

Methods. An analytical observational study was conducted among patients with AKI according to the KDIGO criteria and aged ≥ 40 years old. Data were obtained from patients' medical records in Saiful Anwar Hospital Malang in January-June 2019. Patients were categorized into sepsis or non-sepsis group. Patients were then followed during hospitalization for mortality, length of stay, renal recovery, and need of hemodialysis outcome. The difference in the incidence of mortality, renal recovery, and need of hemodialysis between the two groups were analyzed by Chi Square bivariate analysis, while the difference in length of stay was analyzed by Mann Whitney test. Risk factors that influence mortality will be tested by multivariate analysis of binary logistic regression

Results. There were 135 subject consist of 80 (59.25%) subjects of AKI due to sepsis and 55 (40.74%) subjects of AKI non-sepsis. Patients with AKI due to sepsis has higher hospital mortality ($p=0.002$), increased needs for hemodialysis ($p=0.017$), low renal recovery ($p=0.022$), and longer length of stay ($p=0.004$) compared to non-sepsis. From multivariate analysis, we revealed that the contributing factors for mortality in patients with AKI were sepsis [OR 3.468 (IK 95% 1.438-8.366); $p=0.006$], oligoanuria [OR 2.923 (IK 95% 0.950-8.990); $p=0.041$], and decreased of consciousness [OR 3.817 (IK 95% 1.589-9.168); $p=0.003$].

Conclusion. Higher hospital mortality, longer length of stay, increased needs for hemodialysis, and lower renal recovery in patients with AKI due to sepsis compared to those without sepsis. The conditions of sepsis, oligoanuria and decreased of consciousness have a very significant influence on the mortality of AKI patients.

Keywords: AKI, hemodialysis, hospital mortality, length of stay, non-sepsis, sepsis, renal recovery

PENDAHULUAN

Acute kidney injury (AKI) merupakan penurunan fungsi filtrasi ginjal yang terjadi secara cepat atau tiba-tiba dan berakibat parah pada ginjal.¹ Kejadian AKI telah meningkat pada pasien rawat inap dari 4,9% pada tahun 1983, menjadi 7,2% pada tahun 2002, dan meningkat 20% pada tahun 2013.^{2,3} Sementara itu, angka kematian seluruh dunia berkisar 25-80%.^{4,5}

Kondisi AKI dapat disebabkan oleh hipovolemia, gangguan fungsi jantung, dan peningkatan resistensi vaskular ginjal.⁶ Beberapa penyebab tersebut mengakibatkan berkurangnya aliran darah ke ginjal bahkan sampai berhenti sama sekali seperti yang terjadi pada kondisi syok. Apabila penyebab tidak segera dihilangkan, maka ginjal akan mengalami iskemia.⁷ Selain itu, AKI juga merupakan komplikasi serius yang sering terjadi pada pasien penyakit kritis, salah satunya adalah kondisi sepsis.⁸

Sepsis merupakan kondisi klinis yang disebabkan oleh respons sistemik tubuh terhadap infeksi. Secara global insiden sepsis mengalami peningkatan dengan angka kematian yang terus bertambah.⁹ Pasien sepsis dengan gagal ginjal akut memiliki angka kematian yang tinggi. Sekitar 35-50% dari kasus gagal ginjal akut di ruang rawat intensif dapat disebabkan oleh sepsis.¹⁰ Seiring dengan berkembangnya progresivitas AKI pada pasien yang dirawat di rumah sakit, angka kematian berkisar antara 25-35%.¹¹ Penelitian terhadap 185 pasien sepsis di ruang ICU Ghent University Hospital menyimpulkan bahwa AKI berkembang pada 16,2% pasien sepsis dan 70% di antaranya membutuhkan terapi pengganti ginjal.^{12,13}

Beberapa penelitian menekankan pentingnya identifikasi penyebab AKI, apakah sepsis atau non-sepsis, karena hal tersebut berdampak pada pengelolaan klinis.¹⁴ Kondisi AKI yang diakibatkan oleh sepsis mempunyai

patofisiologi yang kompleks dan multifaktorial serta akan memberikan dampak dan kebutuhan intervensi yang berbeda pula bila dibandingkan dengan AKI akibat non-sepsis.¹⁵ Namun, penelitian terkait karakteristik dan luaran dari AKI akibat sepsis maupun non-sepsis masih sangat terbatas, terutama pada negara berkembang termasuk di Indonesia.¹⁴ Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbandingan luaran berupa mortalitas selama perawatan, lama rawat, perbaikan fungsi ginjal, dan kebutuhan hemodialisis antara pasien AKI akibat sepsis dan non-sepsis, serta faktor-faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien AKI. Dengan mengetahui faktor yang berkaitan terhadap kematian, maka diharapkan dapat dilakukan usaha pencegahan untuk menekan faktor risiko tersebut, sehingga dapat menurunkan angka mortalitas pasien AKI.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik pada pasien dengan diagnosis AKI sesuai kriteria KDIGO yang datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang selama Januari 2019 - Juni 2019. Data dikumpulkan menggunakan rekam medis pasien. Subjek dipilih dengan metode *consecutive randome sampling* dengan kriteria inklusi yaitu pasien dewasa usia ≥ 40 tahun dengan diagnosis AKI, sepsis, gagal jantung sesuai kriteria diagnosis berdasarkan panduan terkait. Subjek yang dieksklusi adalah pasien hamil, memiliki riwayat tumor atau keganasan dengan angka harapan hidup < 6 bulan, pasien pneumotoraks, syok anafilaktik, serta pasien dengan *acute* atau *critical limb ischemia* karena akan berpengaruh terhadap meningkatnya mortalitas dan kondisi AKI yang berat di awal admisi. Penelitian ini telah mendapat persetujuan

komite etik RSSA Malang.

Setelah subjek terpilih, dilakukan mengumpulkan data dari tiap subjek penelitian sesuai kriteria inklusi dan tidak ada intervensi tambahan oleh peneliti terhadap subjek penelitian ini. Data yang diambil berupa data hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium seperti darah lengkap, kimia darah, gas darah, urinalisis, kadar elektrolit serum, elektrokardiografi, dan pemeriksaan foto rontgen toraks. Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu AKI akibat sepsis dan AKI non-sepsis. Seluruh subjek penelitian diikuti perkembangannya selama dalam masa rawat inap, kemudian dilakukan evaluasi luaran pasien yang terdiri dari mortalitas selama perawatan, lama masa rawat inap, perbaikan fungsi ginjal, dan kebutuhan hemodialisis. Selanjutnya, perbandingan perbedaan luaran antara dua kelompok subjek. Dari sejumlah subjek penelitian yang mengalami mortalitas, kemudian dianalisis faktor-faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas tersebut.

Data terkait karakteristik subjek penelitian baik dari kelompok AKI akibat sepsis dan non-sepsis disajikan dalam bentuk rerata (simpang baku [SB]) maupun persentase. Perbandingan mortalitas, perbaikan fungsi ginjal, dan kebutuhan hemodialisis antarkelompok dianalisis dengan uji *chi square* dengan nilai p (signifikan bila $<0,05$). Sedangkan, perbandingan lama rawat inap antarkelompok dianalisis dengan uji *Mann Whitney*. Untuk menilai faktor-faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien AKI, digunakan analisis multivariat dengan uji regresi logistik berganda.

HASIL

Jumlah total subjek penelitian selama enam bulan adalah 135 pasien yang terbagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok AKI akibat sepsis sebanyak 80 orang (59,25%) dan kelompok AKI non-sepsis sebanyak 55 orang (40,74%). Karakteristik subjek secara detail disajikan pada **Tabel 1**.

Pada kelompok AKI akibat sepsis, dilakukan identifikasi sumber infeksi yang menjadi fokus infeksi pada kelompok AKI akibat sepsis. Sumber infeksi pada studi ini didominasi oleh infeksi pneumonia (55%), diikuti oleh infeksi dari kulit dan jaringan lunak (23,76%), dan infeksi saluran kencing (15%) (Gambar 1).

Tabel 2 menunjukkan gambaran perbandingan luaran antara kelompok subjek AKI sepsis dengan non-sepsis. Dari **Tabel 2** tersebut terlihat bahwa kelompok sepsis memiliki tingkat mortalitas selama perawatan yang lebih tinggi, durasi rawat inap yang lebih lama, perbaikan fungsi ginjal yang lebih rendah, serta kebutuhan hemodialisis yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok non-sepsis.

Setelah dilakukan pengkajian, terdapat beberapa subjek penelitian yang tidak diberikan tindakan hemodialisis meskipun memiliki indikasi kebutuhan hemodialisis, dalam hal ini peneliti menyebutnya sebagai kejadian keterlambatan hemodialisis. Keterlambatan hemodialisis didapatkan pada sekitar 16 subjek penelitian (11,8%) dan 11 di antaranya merupakan kelompok pasien AKI dengan sepsis.

Selanjutnya, dilakukan analisis bivariat untuk mengidentifikasi faktor yang memengaruhi mortalitas AKI dengan hasil seperti disajikan pada **Tabel 3**. Pada variabel-variabel yang bermakna ($p = <0,05$), selanjutnya dilakukan analisis multivariat dengan menggunakan uji regresi logistik berganda untuk mencari faktor-faktor yang paling dominan dalam memengaruhi mortalitas selama perawatan antara kelompok AKI akibat sepsis dan non-sepsis (**Tabel 4**).

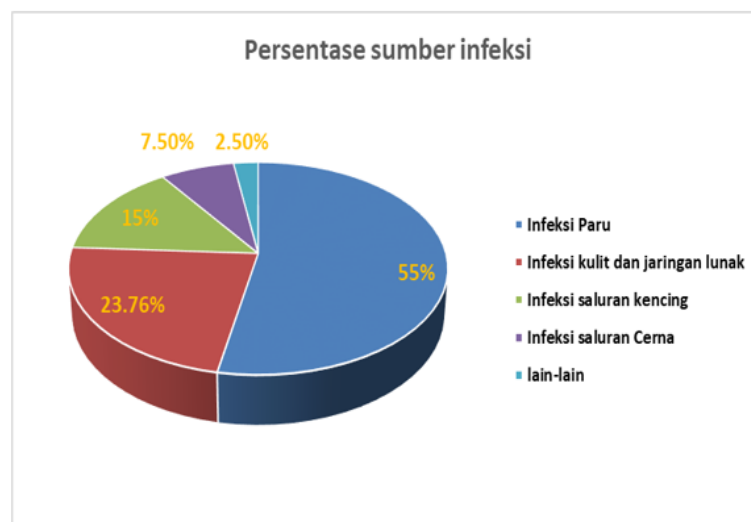
DISKUSI

Sepsis merupakan suatu sindroma kompleks dan multifaktorial yang insiden, morbiditas, dan mortalitasnya masih tinggi di dunia.¹² Kejadian AKI akibat kondisi sepsis masih sangat tinggi dengan segala macam faktor risiko yang memengaruhinya.¹⁵ Faktor-faktor yang memengaruhi dan memperberat perjalanan AKI akibat sepsis maupun non-sepsis sangat beraneka ragam mulai dari karakteristik subjek penelitian, karakteristik laboratoris, dan juga faktor komorbid yang menyertai. Beberapa faktor yang diduga berpengaruh terhadap mortalitas pasien AKI antara lain adalah kondisi sepsis, kondisi syok, kadar kreatinin awal, kadar serum ureum awal, kondisi oligoanuria, dan lain sebagainya.

Sebuah literatur menyebutkan bahwa AKI merupakan kondisi yang sering menyertai kondisi kritis seperti sepsis, dan sepsis bisa menjadi salah satu faktor etiologi primer terjadinya AKI.¹⁶ Studi lain yang dilakukan oleh Bagsaw, dkk.¹⁷ juga menyatakan bahwa sekitar 43% etiologi AKI berasal dari sepsis. Hal ini menunjukkan bahwa kondisi sepsis memang dapat menjadi indikator utama yang berkaitan dengan terjadinya AKI dengan patomekanisme yang berbeda dengan patogenesis AKI non-sepsis.¹⁸ Dari hasil pengelompokan karakteristik subjek penelitian didapatkan bahwa pada penelitian ini subjek lebih didominasi oleh jenis kelamin laki-laki dibandingkan dengan perempuan, dengan rerata usia yang tidak jauh berbeda (**Tabel 1**). Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Cruz, dkk.¹⁹ yang melaporkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin dan juga usia antara kelompok subjek AKI akibat sepsis dan AKI non-sepsis.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Total (n=135)	AKI sepsis (n = 80)	AKI non-sepsis (n=55)
Usia (tahun), rerata (SB)	56,60 (14,55)	59,96 (14,02)	61,03 (12,75)
Jenis kelamin laki-laki, n (%)	76 (56,3)	44 (58,8)	32 (54,5)
Mean arterial pressure (mmHg), rerata (SB)	79,87 (11,26)	77,37 (15,83)	82,05 (17,34)
Kadar kreatinin serum (mg/dl), rerata (SB)	2,85 (1,76)	2,84 (0,61)	2,31 (1,37)
Kadar ureum serum (mg/dl), rerata (SB)	187,6 (76,56)	143,8 (88,25)	104,2 (64,84)
Nilai eGFR awal (ml/menit/1,73 m ²), rerata (SB)	36,38 (12,5)	29,05 (10,6)	40,91 (14,9)
Nilai leukosit awal (/μL), rerata (SB)	15.647 (7.679,7)	18.470 (8.240,7)	12.285 (4.711,7)
Produksi urin awal (cc/kgBB/jam), rerata (SB)	1,29 (0,54)	1,03 (0,61)	1,18 (0,64)
Berat badan (kg), rerata (SB)	58,14 (10,04)	59,9 (14,5)	59,2 (12,1)
Indeks massa tubuh (kg/m ²), rerata (SB)	22,43(2,41)	22,28(2,67)	22,48 (2,77)
Kondisi syok, n (%)	27 (20)	21 (26,2)	6 (10,9)
Kondisi oligoanuria, n (%)	28 (20,7)	23 (28,7)	5 (9,1)
Penurunan kesadaran, n (%)	50 (37,03)	35 (43,7)	15 (27,3)
Derajat AKI, n (%)			
Derajat 1	51 (37,8)	19 (23,75)	32 (58,2)
Derajat 2	30 (22,2)	20 (25)	10 (18,2)
Derajat 3	54 (40)	36 (45)	18 (32,7)
Faktor komorbid, n (%)			
Diabetes melitus	48 (35,6)	31(38,7)	17 (30,9)
Hipertensi	44 (32,6)	19 (23,7)	25 (45,4)
Penyakit paru obstruktif kronis	7 (5,2)	5 (6,25)	2 (3,6)
Gagal jantung	4 (5,3)	2 (5,1)	2 (5,5)
Penyakit hati	6 (4,4)	3 (3,75)	3 (5,4)
Stroke	14 (2,9)	12 (15)	2 (3,6)
Penyakit ginjal kronis	12 (8,9)	5 (6,25)	7 (12,7)
Usia geriatri (>65 tahun)	54 (40)	36 (45)	18 (32,7)



Gambar 1. Jenis dan proporsi sumber infeksi pada subjek AKI sepsis

Tabel 2. Perbandingan luaran antara subjek AKI sepsis dan non-sepsis

Luaran	Total (n=135)	AKI sepsis (n = 80)	AKI non-sepsis (n=33)	Nilai p
Mortalitas selama perawatan, n (%)	61 (45,2)	45 (56,2)	16 (29,1)	0,002
Lama rawat (hari), rerata (SB)	7,5 (4,3)	9,43 (4,8)	6,27 (3,4)	0,004
Perbaikan fungsi ginjal, n (%)	53 (39,2)	25 (31,25)	28 (50,9)	0,022
Kebutuhan hemodialisis, n (%)	19 (14,07)	16 (20)	3 (5,4)	0,017

Tabel 3. Hasil analisis bivariat faktor yang memengaruhi mortalitas AKI

Variabel	Subjek AKI yang hidup (n)	Subjek AKI yang meninggal (n)	OR (IK 95%)	Nilai p
Usia				
40-65 tahun	43	40	0,72 (0,36-1,47)	0,375
>65 tahun	31	21		
Jenis kelamin				
Laki-laki	44	32	0,75 (0,38-1,49)	0,414
Perempuan	30	29		
Indeks massa tubuh				
< 23 kg/m ²	51	44	0,86 (0,41-1,39)	0,684
≥ 23 kg/m ²	23	17		
Nilai MAP awal				
≤65 mmHg	12	24	2,5 (1,12-5,55)	0,02
>65 mmHg	55	44		
Serum kreatinin awal				
1,2 - 3 mg/dl	56	37	2,018 (0,96-4,22)	0,06
≥3 mg/dl	18	24		
Serum ureum awal				
<100 mg/dl	43	21	2,64 (1,31-5,32)	0,006
≥100 mg/dl	31	40		
eGFR awal				
< 30 ml/menit/1,73m ²	25	33	2,31 (1,15-4,63)	0,018
≥ 30 ml/menit/1,73m ²	49	28		
Kondisi sepsis				
Ada sepsis	35	45	3,13 (1,51-6,51)	0,002
Tidak ada sepsis	39	16		
Kejadian syok				
Ada	12	32	5,7 (2,5-12,64)	<0,001
Tidak ada	62	29		
Oligoanuria				
Ada	9	19	3,27 (1,35 - 7,9)	0,007
Tidak ada	65	42		
Penurunan kesadaran				
Ada	16	34	4,56 (2,16-9,65)	<0,001
Tidak ada	58	27		
Penyakit kardiovaskular				
Ada	46	27	0,48 (0,24-0,96)	0,038
Tidak ada	28	34		
Hipertensi				
Ada	30	14	0,44 (0,2-0,93)	0,003
Tidak ada	44	47		
Derajat AKI				
AKI derajat 1	33	18	0,52 (0,25-1,06)	0,072
AKI derajat 2	19	11		
AKI derajat 3	22	32	2,61 (1,28-5,29)	0,007

Tabel 4. Hasil analisis multivariat faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien AKI

Variabel	Nilai p	OR (IK 95%)
Kadar ureum serum awal	0,13	2,029 (0,812-5,074)
MAP awal	0,738	0,839 (0,301-2,341)
Nilai eGFR awal	0,640	1,238 (0,506-3,029)
Kondisi sepsis	0,006	3,468 (1,438-8,366)
Kondisi syok	0,273	1,852 (0,615-5,579)
Oligoanuria	0,041	2,923 (0,950-8,990)
Penurunan kesadaran	0,003	3,817 (1,589-9,168)
Penyakit kardiovaskular	0,882	1,071 (0,435-2,638)
Hipertensi	0,996	0,997 (0,371-2,681)
AKI derajat 3	0,592	0,758 (0,275-2,086)

Dari hasil analisis bivariat pada penelitian ini juga tidak didapatkan pengaruh yang bermakna antara jenis kelamin ($p=0,414$) dan usia ($p=0,375$) dengan perbedaan kejadian mortalitas antara kelompok AKI akibat sepsis dan AKI non-sepsis (**Tabel 3**). Walaupun jenis kelamin dan usia bukan merupakan faktor risiko untuk terjadinya mortalitas pada AKI, namun beberapa studi tetap menyarankan harus tetap waspada terutama pada pasien usia lanjut, karena AKI pada pasien usia lanjut secara prevalensi dan risiko perburukan sampai kematian juga lebih tinggi. Hal ini dikarenakan kemampuan proteksi tubuh dan sistem pertahanan tubuh yang menurun pada usia lanjut, sehingga penatalaksanaan yang tepat dan rasional sangat diperlukan.³¹

Pada penelitian ini juga dilakukan analisis terkait perbedaan rerata berat badan dan rerata IMT (indeks massa tubuh) dengan hasil yang menunjukkan bahwa rerata IMT antara kelompok AKI akibat sepsis dengan AKI non-sepsis hampir sama, tidak ada perbedaan yang bermakna. Dari hasil uji bivariat variabel IMT juga tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap mortalitas pada pasien AKI dengan nilai $p=0,684$. Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Suh, dkk.²⁰ yang juga menyatakan bahwa tidak ada perbedaan rerata IMT yang signifikan antara kedua kelompok tersebut, dan dari hasil uji bivariat juga tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap mortalitas pasien AKI. Pada penelitian ini hal tersebut terjadi kemungkinan dikarenakan subjek penelitian yang mempunyai berat badan dan IMT yang bervariasi, tidak bergantung pada ada tidaknya sumber infeksi yang mendasari AKI. Selain itu pengukuran IMT dalam studi ini mungkin masih rendah akurasi. Hal ini dikarenakan ada beberapa subjek penelitian yang dilakukan pengukuran timbangan setelah pemberian resusitasi, ada juga data terkait berat badan yang hanya diambil berdasarkan informasi keterangan keluarga atau *database* awal dari rumah sakit sebelumnya.

Mortalitas pasien AKI pada beberapa penelitian sebelumnya disebutkan bahwa sangat berpengaruh dengan kondisi hemodinamik awal pasien, dalam hal ini adalah ada tidaknya kondisi syok yang dibuktikan dengan nilai awal *mean arterial pressure* (MAP) yang rendah.²¹ Pada penelitian ini, didapatkan nilai rerata MAP pada kelompok AKI akibat sepsis lebih rendah dibandingkan dengan kelompok AKI non-sepsis. Sedangkan, untuk kondisi syok lebih banyak didapatkan pada kelompok AKI akibat sepsis. Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa parameter MAP dan kondisi syok memiliki pengaruh yang bermakna terhadap kejadian mortalitas pada pasien AKI dengan nilai OR secara berturut-turut yaitu sebesar 2,5 ($p=0,02$) dan 5,7 ($p<0,001$). Hal ini juga serupa dengan yang diungkapkan oleh beberapa studi sebelumnya bahwa kondisi sepsis sangat berpengaruh terhadap keseimbangan hemodinamik.²² Pada kondisi sepsis terjadi peningkatan reaksi inflamasi dengan segala macam komplikasi yang ditimbulkan seperti terjadinya vasodilatasi sitemik, kegagalan fungsi organ multipel yang dapat berdampak pada peningkatan kejadian syok dan juga peningkatan kebutuhan akan penggunaan *vasopressor*.²¹

Produksi urin pada beberapa penelitian sebelumnya dikatakan sangat berpengaruh terhadap keseimbangan cairan dalam tubuh dan juga berpengaruh terhadap prognosis pada pasien AKI. Beberapa studi terbaru juga mengatakan pentingnya produksi urin untuk dievaluasi pada pasien AKI karena sangat berpengaruh terhadap morbiditas dan mortalitas. Produksi urin yang rendah dapat digunakan sebagai parameter awal tanda mulai berkembangnya AKI, bahkan sebelum terjadinya kerusakan pada tubulus ginjal atau sebelum terjadinya kenaikan kreatinin serum.²³ Untuk itu, kondisi oligouria merupakan salah satu parameter kunci pada proses AKI. Pada beberapa penelitian sebelumnya didapatkan bahwa pasien AKI akibat sepsis lebih banyak mengalami kondisi oligouria dibandingkan dengan kelompok AKI non-sepsis.²⁴ Hal ini juga serupa dengan hasil penelitian ini yang mendapati rerata produksi urin pada kelompok AKI akibat sepsis lebih rendah dibandingkan dengan kelompok AKI non-sepsis. Sementara kondisi oligoanuria pada penelitian ini ditemukan pada sebanyak 28 orang (20%) dari total subjek, yang mana kondisi oligoanuria lebih banyak didapatkan pada kelompok AKI akibat sepsis. Dari hasil analisis bivariat didapatkan bahwa produksi urin dan kondisi oligoanuria mempunyai pengaruh yang bermakna terhadap kejadian mortalitas pada pasien AKI dengan nilai OR 3,27 ($p=0,007$).

Kondisi klinis lainnya yang diduga memiliki pengaruh kuat terhadap mortalitas selama perawatan pada pasien

AKI adalah kondisi sepsis itu sendiri dan juga kondisi penurunan kesadaran saat awal pasien datang ke ruang gawat darurat (kondisi saat admisi awal). Pada penelitian kondisi sepsis didapatkan pada 80 orang subjek penelitian (59,26%). Sedangkan, kondisi penurunan kesadaran didapatkan sekitar 37,03% dari total subjek dan lebih banyak didapatkan pada kelompok AKI akibat sepsis. Dari hasil analisis bivariat, diketahui bahwa kedua variabel tersebut mempunyai pengaruh yang cukup bermakna terhadap kejadian mortalitas selama perawatan pada pasien AKI, yang mana untuk kondisi sepsis memiliki nilai OR 3,13 ($p=0,002$), sedangkan kondisi penurunan kesadaran memiliki nilai OR 4,56 ($p<0,001$). Hal ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Saxena, dkk.²⁵ yang mengatakan bahwa penurunan kesadaran yang dinilai dengan rerata nilai GCS (*Glasgow coma scale*) saat awal admisi berpengaruh bermakna terhadap mortalitas pasien AKI dengan nilai $p=0,001$.

Penurunan kesadaran pada kondisi AKI bisa disebabkan oleh beberapa hal, antara lain adanya proses inflamasi dan perubahan fungsional di otak atau yang biasa disebut dengan kondisi ensefalopati uremik akut yang patogenesisnya masih belum dimengerti dengan jelas.²⁵ Mortalitas pada pasien AKI sering diakibatkan oleh kegagalan ekstra renal itu sendiri, salah satunya adalah kegagalan susunan saraf pusat yang bermanifestasi sebagai penurunan kesadaran.²⁶ Kondisi penumpukan toksin ureum yang berlebihan dapat menimbulkan sindroma ensefalopati uremik yang dapat bermanifestasi sebagai perubahan status mental yang kompleks dan merupakan faktor risiko terhadap morbiditas dan mortalitas.^{27,28}

Berkaitan dengan permasalahan sepsis yang menjadi dasar AKI pada kelompok AKI akibat sepsis, tentunya tidak bisa terlepas dari sumber infeksi atau fokus infeksi yang mungkin menjadi permasalahan utama dalam tata laksana AKI akibat sepsis. Pada penelitian ini, sumber infeksi yang terlibat antara lain didominasi oleh infeksi dari jaringan paru dalam hal ini adalah pneumonia (55%), infeksi kulit dan jaringan lunak (23,76%), infeksi saluran kencing (15%), infeksi saluran pencernaan (7,5 %), dan sumber infeksi lainnya sebanyak 2,5%. Namun, dari hasil analisis bivariat ternyata didapatkan bahwa sumber infeksi tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap mortalitas pasien AKI akibat sepsis ($p>0,05$) pada semua jenis sumber infeksi. Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Medeiros, dkk.²⁹ yang menyatakan bahwa fokus infeksi tidak mempunyai pengaruh yang bermakna terhadap mortalitas pasien AKI dengan nilai $p=0,33$.

Parameter laboratoris juga dianalisis pada penelitian

ini mencakup rerata nilai kreatinin serum, ureum serum, leukosit, dan rerata eGFR. Untuk rerata nilai kreatinin serum didapatkan nilai yang lebih tinggi pada kelompok AKI akibat sepsis dibandingkan kelompok AKI non-sepsis. Hal serupa ditemukan pada rerata nilai ureum serum yang juga lebih tinggi pada kelompok AKI akibat sepsis. Dari hasil analisis bivariat ditemukan bahwa hanya kadar ureum serum yang memiliki pengaruh bermakna terhadap mortalitas pasien AKI (OR 2,64 (IK 95% 1,31-5,32); $p=0,006$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Saxena, dkk.²⁵ yang mendapatkan hasil bahwa nilai kreatinin serum dan ureum serum mempunyai pengaruh terhadap mortalitas pasien AKI dengan nilai ($p=0,007$) untuk kreatinin serum dan $p=0,043$ untuk ureum serum. Namun, hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh De Corte, dkk.³⁰ yang menyatakan bahwa nilai ureum tidak memberikan pengaruh bermakna terhadap *hospital mortality* karena nilai sensitivitas dan spesifisitasnya yang masih sangat rendah dengan OR 1,206 dan nilai $p=0,313$. Pada studi ini variabel kreatinin serum tidak memiliki pengaruh yang bermakna dengan OR 2,018 (IK 95% 0,96-4,22) dan nilai $p=0,06$. Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Madeiros, dkk.²⁹ yang menyatakan bahwa nilai *baseline* kreatinin serum tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap mortalitas dengan OR 1,24 ($p=0,08$).

Beberapa studi menyatakan bahwa alasan kreatinin serum bukan prediktor mortalitas yang baik antara lain karena seringnya terjadi misinterpretasi terhadap nilai kreatinin. Salah satu contoh penilaian nilai kreatinin serum yang rendah bisa disebabkan oleh beberapa hal, misalnya pada kondisi malnutrisi atau kondisi *overload* cairan yang mana penghitungan kreatinin serum yang dilakukan sesaat setelah diberikan resusitasi cairan yang agresif dapat mengubah distribusi kreatinin dalam plasma. Hal tersebut juga patut diperhitungkan, sehingga penghitungan keseimbangan cairan sangat penting untuk dievaluasi.³⁹ Pada penelitian kali ini penghitungan keseimbangan cairan tidak dilakukan yang mungkin bisa menjadi salah satu kelemahan penelitian ini.

Alasan berikutnya terkait misinterpretasi nilai kreatinin serum adalah banyaknya para klinisi menanggapi nilai kreatinin yang rendah atau tidak terlalu tinggi sebagai kondisi AKI dengan derajat keparahan yang ringan, atau dengan kata lain sering terjadi *underestimate* terhadap nilai kreatinin yang rendah. Dengan demikian, banyak studi yang mendapatkan justru pada nilai kreatinin yang lebih rendah angka mortalitas menjadi lebih tinggi akibat sering terlambatnya penatalaksanaan dan evaluasi lanjutan yang tidak maksimal. Derajat keparahan suatu AKI tidak hanya

tergambarkan dari nilai kreatinin serum saja, banyak faktor seperti produksi urin, sepsis, dan faktor komorbid lain yang mendasari sebelumnya juga berkontribusi terhadap derajat keparahan AKI dan mortalitas.⁴⁰

Pada studi ini, rerata nilai eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) didapatkan lebih rendah pada kelompok AKI akibat sepsis dibandingkan dengan non-sepsis. Dari hasil analisis bivariat didapatkan bahwa nilai eGFR awal saat pasien datang memiliki pengaruh bermakna terhadap mortalitas selama perawatan pasien AKI (OR 2,31 (IK 95% 1,15-4,63); $p=0,018$). Hal ini sesuai dengan studi oleh Doyle, dkk.⁴¹ yang menyatakan bahwa nilai eGFR berpengaruh terhadap mortalitas dan perburukan ginjal yang lebih berat. Nilai eGFR menentukan kemampuan glomerulus dalam memfiltrasi. Semakin rendah nilai eGFR maka kemungkinan untuk terjadi perburukan fungsi ginjal yang lebih berat sangat besar risikonya. Terlebih, nilai eGFR yang terlalu rendah juga bisa diakibatkan karena kemungkinan keterlibatan gangguan ginjal kronis sebelumnya yang memang sudah terjadi, apalagi apabila pasien tersebut sebelumnya memiliki faktor komorbid, seperti diabetes melitus dan hipertensi.⁴²

Berbicara tentang kondisi sepsis maka tidak akan terlepas dari nilai leukosit yang dapat menjadi salah satu parameter kemungkinan adanya kondisi sepsis. Dari penelitian ini, didapatkan rerata nilai leukosit pada kelompok AKI akibat sepsis lebih tinggi dibandingkan non-sepsis. Namun, dari hasil analisis bivariat didapatkan bahwa nilai leukosit memiliki pengaruh yang bermakna terhadap kejadian mortalitas pada pasien AKI dengan OR 1,37 dengan nilai $p=0,375$. Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian oleh Saxena, dkk.²⁵ yang menyatakan bahwa kondisi leukositosis mempunyai pengaruh bermakna terhadap mortalitas pasien AKI dengan nilai $p=0,002$.

Nilai leukosit bisa sangat bervariasi dalam kondisi sepsis, nilainya akan sangat meningkat bila ada respons inflamasi akibat infeksi bakteri. Namun, perlu diketahui juga pada kondisi sepsis juga bisa terjadi leukopenia (*sepsis associated leukopenia*) akibat menurunnya produksi sel darah putih dari sumsum tulang atau pemakaian yang berlebihan dan juga destruksi yang berlebihan di perifer, seperti pada kondisi *septic DIC (disseminated intravascular coagulation)*. Sehingga, nilai leukosit mungkin tidak bisa dijadikan patokan dalam prediksi mortalitas. sebuah studi mengutamakan penggunaan delta neutrofil indeks sebagai faktor independen dalam prediksi mortalitas, yang mana kadarnya cukup stabil dan tidak berubah dalam kondisi sepsis.⁴³

Mortalitas pada pasien AKI dari beberapa penelitian juga diduga dipengaruhi oleh derajat beratnya kondisi AKI

itu sendiri dan juga faktor-faktor komorbid yang menyertai sebelumnya. Pada penelitian ini, didapatkan bahwa pada kelompok AKI akibat sepsis mayoritas dengan kondisi AKI derajat 3 (40%), sedangkan pada kelompok AKI non-sepsis mayoritas adalah AKI derajat 1 (58,2%). Dari hasil analisis bivariat diketahui bahwa hanya AKI derajat 3 saja yang memiliki pengaruh bermakna terhadap mortalitas selama perawatan pasien (OR 2,61 (IK 95% 1,28-5,29); $p=0,007$). Hal ini serupa dengan studi yang dilakukan oleh Saxena, dkk.²⁵ yang menyatakan bahwa semakin berat derajat AKI maka pengaruh terhadap mortalitas selama perawatan semakin besar ($p=0,001$). Penelitian lain yang juga mendukung hasil bahwa AKI derajat 3 mempunyai pengaruh bermakna terhadap mortalitas AKI adalah penelitian yang dilakukan Khalil, dkk.³² dengan nilai OR 3,2 ($p=0,04$). Semakin tinggi derajat AKI maka kerusakan struktur dan fungsi ginjal lebih besar sehingga risiko perburukan kondisi dan mortalitas yang lebih tinggi. Namun, tidak hanya berdasarkan derajat keparahan AKI saja yang memengaruhi mortalitas, durasi terjadinya AKI juga dapat menjadi prediktor mortalitas yang bermakna yang patut diperhitungkan.⁴⁴

Dari keseluruhan subjek penelitian, didapatkan beberapa faktor komorbid yang diduga mempunyai pengaruh terhadap mortalitas selama perawatan, antara lain adalah adanya diabetes melitus, penyakit jantung, hipertensi, penyakit ginjal kronis, penyakit paru obstruktif kronis, *stroke*, penyakit hati kronis, dan kondisi usia geriatri. Faktor komorbid yang paling banyak ditemukan pada subjek adalah penyakit jantung (54,1%), diabetes melitus (35,6%), hipertensi (32,6%), dan usia geriatri (40%). Namun, dari hasil analisis bivariat didapatkan bahwa hanya penyakit jantung (OR 0,48 (IK 95% 0,24-0,96); $p=0,038$) dan hipertensi (OR 0,44 (IK 95% 0,2-0,93); $p=0,003$) yang memiliki pengaruh bermakna terhadap mortalitas selama perawatan pasien AKI. Hal ini sedikit berbeda dengan studi yang dilakukan oleh Hamzic, dkk.³⁴ yang menyatakan bahwa faktor komorbid yang mempunyai pengaruh terhadap mortalitas secara bermakna adalah diabetes melitus (nilai $p=0,019$) dan gagal jantung akut (nilai $p=0,032$).

Pada penelitian ini, didapatkan kejadian mortalitas selama perawatan pada 61 subjek (45,2%) yang mana pada kelompok AKI akibat sepsis didapatkan jumlah yang lebih besar (56,2%) dibandingkan dengan kelompok AKI nonsepsis (29,1%) dengan nilai $p=0,002$. Sementara, untuk luaran lama rawat (lama hospitalisasi bagi subjek penelitian yang bertahan hidup sampai keluar dari rumah sakit) didapatkan nilai rerata yang lebih besar pada kelompok AKI akibat sepsis dibanding non-sepsis (9,43

(SB 4,8) hari vs. 6,27 (SB 3,4) hari) dengan nilai $p=0,004$. hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Alobaidi, dkk.²¹ yang mendapati bahwa AKI akibat sepsis sangat berhubungan erat dengan prognosis buruk dan kematian. Saxena, dkk.^{25,35} juga melaporkan nilai lama rawat yang lebih lama pada kelompok AKI akibat sepsis pada penelitiannya. Laporan studi-studi lainnya secara konsisten juga menyatakan hal yang sama.^{21,34}

Pada penelitian ini juga dilakukan analisis terkait kejadian perbaikan fungsi ginjal pada kedua kelompok subjek. Perbaikan fungsi ginjal didapatkan pada sekitar 53 subjek penelitian (39,2%) dari total subjek penelitian, dengan kondisi perbaikan tersebut lebih banyak didapatkan pada kelompok AKI non-sepsis (50,9%) dibandingkan dengan kelompok sepsis (31,25%) dengan nilai $p=0,022$. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hamzic, dkk.³⁴ yang menyatakan bahwa AKI akibat sepsis mempunyai kemungkinan perbaikan fungsi ginjal yang lebih kecil dibandingkan dengan AKI non-sepsis (nilai $p=0,043$). Hal ini disebabkan karena etiologi tipe AKI akibat sepsis 85% di antaranya berasal dari faktor intrinsik ginjal yaitu kerusakan tubular, yang mana keterlambatan dalam diagnosis dan tata laksana akan sangat berpengaruh terhadap kerusakan ginjal yang ireversibel.^{39,45}

Beberapa studi lainnya mengatakan hal yang berkebalikan, bahwa perbaikan fungsi ginjal lebih banyak terjadi pada AKI akibat sepsis dibandingkan non-sepsis bila mendapatkan tata laksana yang tepat dengan capaian *full renal recovery* sekitar 70% dan *partial renal recovery* hanya sekitar 27%. Namun, patomekanisme yang mendasari masih belum jelas.^{37,38, 46}

Tindakan hemodialisis juga dapat menjadi salah satu bagian dari kebutuhan tata laksana kondisi AKI, bilamana dengan perbaikan konservatif tidak memberikan hasil maksimal. Kebutuhan hemodialisis pada beberapa penelitian sebelumnya lebih banyak didapatkan pada AKI akibat sepsis. Pada penelitian ini, hemodialisis telah diberikan pada sekitar 19 orang subjek penelitian (14,07%) dengan kelompok AKI akibat sepsis memiliki jumlah kebutuhan hemodialisis yang lebih besar (20%) dibandingkan dengan non-sepsis (5,4%) dengan nilai $p=0,017$. Hal ini serupa dengan hasil beberapa studi, seperti Bagshaw, dkk.⁴⁰ dan Mehta, dkk.²⁴ yang menyatakan hampir 50-70% pasien AKI akibat sepsis memiliki kebutuhan hemodialisis.

Kebutuhan hemodialisis pada AKI masih cukup kontroversial dalam beberapa hal, antara lain kapan waktu inisiasi yang tepat memulai hemodialisis pada AKI, kapan harus menghentikannya, berapa dosis ideal yang harus diberikan, serta jenis modalitas hemodialisis terbaik untuk

pasien AKI.⁴⁷ Beberapa studi menyatakan bahwa indikasi hemodialisis pada AKI yaitu bila didapatkan kondisi oligoanuria, *overload* cairan, sidosis metabolik yang berat, hiperkalemia refrakter, serta manifestasi gejala uremik seperti ensefalopati uremik, perikarditis, dan kejang. Namun, mengenai inisiasi dini hemodialisis pada pasien AKI terhadap mortalitas masih kontroversial dengan luaran yang bervariasi.⁴⁸

Setelah dilakukan pengkajian, terdapat beberapa subjek penelitian yang sebenarnya memiliki indikasi dilakukan hemodialisis, namun ternyata tidak sampai diberikan tindakan hemodialisis dengan berbagai alasan. Dalam hal ini peneliti menyebutnya sebagai kejadian keterlambatan hemodialisis yang mungkin bisa berkontribusi pada mortalitas pasien AKI itu sendiri. Untuk jumlah keterlambatan hemodialisis didapatkan pada sekitar 16 subjek penelitian (11,8%) dengan perbandingan jumlah yang lebih besar pada kelompok AKI akibat sepsis (13,7%) dibandingkan dengan kelompok non-sepsis. Beberapa alasan terkait keterlambatan hemodialisis antara lain penolakan tindakan medis dari pasien dan keluarga, alasan biaya, sampai permasalahan teknis yang salah satunya yaitu kerusakan alat hemodialisis pada saat yang dibutuhkan.

Hasil uji multivariat menunjukkan bahwa variabel yang paling dominan berpengaruh terhadap mortalitas pasien AKI adalah kondisi oligoanuria, penurunan kesadaran, dan kondisi sepsis. Hasil ini sejalan dengan studi lainnya, seperti studi yang dilakukan oleh Macedo, dkk.²³ yang menyatakan bahwa kondisi oligouria merupakan prediktor mortalitas yang cukup tinggi pada pasien AKI, terutama pada kondisi kritis seperti sepsis dengan nilai $p<0,001$. Sementara studi oleh Saxena, dkk.²⁵ melaporkan bahwa penurunan kesadaran memiliki pengaruh yang bermakna terhadap mortalitas pasien AKI (nilai $p=0,001$).

Selain itu, studi oleh Cruz, dkk.¹⁹ juga melaporkan bahwa sepsis berpengaruh kuat terhadap kejadian mortalitas dengan nilai $p<0,001$. Hal ini dikarenakan sepsis merupakan kondisi yang multikompleks secara patogenesis yang dapat menyebabkan kegagalan fungsi multi organ.

Mengingat risiko kematian yang dapat meningkat dengan adanya sepsis, oligouria, dan juga penurunan kesadaran, maka klinisi harus memperhatikan apabila terdapat pasien AKI yang disertai dengan kondisi-kondisi tersebut saat awal terdiagnosis. Kondisi tersebut harus menjadi perhatian utama terkait pemberian penatalaksanaan yang tepat dan juga pemantauan yang ketat agar dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien.

Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah sampel yang relatif sedikit dikarenakan keterbatasan waktu penelitian yang terlalu singkat, serta hanya dilakukan pada satu rumah sakit. Dengan demikian, subjek penelitian mungkin kurang heterogen. Faktor bias saat pengambilan data dari subjek penelitian tetap ada pada penelitian ini. Namun, untuk mempertahankan *power* penelitian dan mengatasi bias yang mungkin ada, maka peneliti melakukan imputasi pada data yang tidak lengkap. Generalisasi penelitian ini pada populasi dan tempat lain membutuhkan uji validasi yang lebih lanjut. Dengan demikian, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan heterogen dari berbagai macam senter rumah sakit untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih representatif pada populasi dan tempat lain secara general.

SIMPULAN

Kelompok AKI akibat sepsis secara signifikan memiliki angka kejadian mortalitas selama perawatan yang lebih tinggi, durasi rawat inap yang lebih lama, perbaikan fungsi ginjal yang lebih rendah, serta kebutuhan hemodialisis yang lebih tinggi dibandingkan dengan AKI non-sepsis. Faktor-faktor yang paling dominan berpengaruh terhadap mortalitas pada pasien AKI pada penelitian ini antara lain kondisi sepsis, kondisi oligoanuria, dan penurunan kesadaran.

DAFTAR PUSTAKA

- Markum HMS. *Gangguan ginjal akut*. Dalam: Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid II. 6th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan IPD FKUI; 2014. Hal. 2168-77.
- Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis*. 2009;13(2):176-81.
- Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84.
- Sinto R, Nainggolan G. Acute kidney injury : pendekatan klinis dan tata laksana. *Majalah Kedokt Indonesia*. 2010;60(2):81-8.
- Lameire N, Biesen WV, Vanholder R. The rise of prevalence and the fall of mortality of patients with acute renal failure: what the analysis of two databases does and does not tell us. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:923-5.
- Sedgewick J. Acute kidney injury: responding to the deficits in management and care. *Ren Soc Australas J*. 2011;7(2):53-4.
- Grams ME, Waikar SS, MacMahon B, Whelton S, Ballew SH, Coresh J. Performance and limitations of administrative data in the identification of AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:682-9.
- Osterman M, Chang R. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2017;35:18371843.
- Schrier, Robert W, Wan W. Mechanisms of disease: acute renal failure and sepsis. *N England J Med*. 2014;351:2.
- Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med*. 2008;36(4):s198-203
- Brady HR, Brenner BM. *Acute renal failure*. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principle of internal medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2015. p.1799-811.
- Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Kor DJ, et al. Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: an observational cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1744-51.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
- Roesli RMA. *Diagnosis dan pengelolaan gangguan ginjal akut*. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmiah Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNPAD/RS dr. Hasan Sadikin; 2008. hal.41-66.
- Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):999-1006.
- Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):871-81.
- Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):431-9.
- Rossaint J, Zarbock A. Acute kidney injury: definition, diagnosis and epidemiology. *Minerva Urol Nefrol*. 2016;68:49-57.
- Cruz MG, Dantas JGA, Levi TM, Rocha MDS, Souza SPD, Boa-Sorte N, et al. Septic versus non-septic acute kidney injury in critically ill patients: characteristics and clinical outcomes. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(4):384-91.
- Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: risk factors and clinical outcomes. *Yonsei Med J*. 2013;54(4):965-72.
- Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2015;35(1):2-11.
- Oudermas Van Straaten HM, Furni LG, Groeneweld AJ, Bagshaw SM, Joannidis, et al. *Acute nephrology for the critical care physician*. New York: Springer; 2015. p.12-26.
- Macedo E, Malhotra R, Claure-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL, et al. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;26(2):509-15.
- Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: program to improve care in acute renal disease. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):241-8.
- Saxena A, Meshram SV. Predictors of mortality in acute kidney injury patients admitted to medicine intensive care unit in a rural tertiary care hospital. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22(4):231.
- Liu M, Liang Y, Chigurupati S, Lathia JD, Pletnikov M, Sun Z, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;19(7):1360-70.
- Seifter JL, Samuels MA. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Nephrol*. 2011;31(2):139-43.
- Tomoko F, Uchino S, Doi K, Sato T, Kawamura T. Diagnosis, management, and prognosis of patients with acute kidney injury in Japanese intensive care units: the JAKID study. *J Crit Care*. 2018;47:185-91.
- Medeiros P, Nga HS, Menezes P, Bridi R, Balbi A, Ponce D, et al. Acute kidney injury in septic patients admitted to emergency clinical room: risk factors and outcome. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(5):859-66.
- De Corte W, Vanholder R, Dhondt AW, De Waele JJ, Decruyenaere J, Danneels C, et al. Serum urea concentration is probably not related to outcome in ICU patients with AKI and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3211-8.
- Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Kor DJ, et al. Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: an observational cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1744-51.
- Khalil MAM, Awan S, Azmat R, Khalil MAU, Naseer N, Tan J, et al. Factors affecting inpatient mortality in elderly people with acute kidney injury. *Sci World J*. 2018;1(2):1-10.
- Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute

- kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis.* 2009;13(2):176–81.
34. Hamzic-Mehmedbasic, Aida R. Renal function outcome prognosis in septic and non-septic acute kidney injury patients. *Med Arch.* 2015;69(2):77-80.
35. Peters, Esther. A worldwide multicentre evaluation of the influence of deterioration or improvement of acute kidney injury on clinical outcome in critically ill patients with and without sepsis at ICU admission: results from The Intensive Care Over Nations audit. *Critical Care.* 2018;22(1):188.
36. Shum HP, Kong HHY, Chan KC, Yan WW, Chan TM. Septic acute kidney injury in critically ill patients—a single-center study on its incidence, clinical characteristics, and outcome predictors. *Renal Failure.* 2016;38(5):706-16.
37. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2016;375:122–33.
38. Vaara ST, Reinikainen M, Wald R, Group FS. Timing of RRT based on the presence of conventional indications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1577–85.
39. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care.* 2012;14:R82.
40. Souza SPD, Matos RS, Barros LL, Rocha PN. Inverse association between serum creatinine and mortality in acute kidney injury. *J Bras Nefrol.* 2014;36(4):469-75.
41. Doyle JF, Forni LG. Acute kidney injury: short-term and long-term effects. *Critical care.* 2016;20(1):188.
42. Lebiez P, Knickel L, Engelbertz C, Luders F, Gebauer K, Berdel WE, et al. Impact of preexisting chronic kidney disease on acute and long-term outcome of critically ill patients on a medical intensive care unit. *J Nephrol.* 2014;27(1):73–80.
43. Han IM, Yoon CY, Shin DH, Kee YK, Han SG, Kwon E, et al. Delta neutrophil index is an independent predictor of mortality in septic acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *BMC Nephrol.* 2018;18(1):94.
44. Han SS, Kim S, Ahn SY, Lee J, Kim DK, Chin HJ, et al. Duration of acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol.* 2013;14(1):133.
45. Hamzić-Mehmedbašić A, Rašić S, Balavac M, Rebić D, Delić-Šarac M, Durak N, et al. Prognostic indicators of adverse renal outcome and death in acute kidney injury hospital survivors. *J Renal Inj Prev.* 2016;5(2):61.
46. Shum HP, Kong HHY, Chan KC, Yan WW, Chan TM. Septic acute kidney injury in critically ill patients—a single-center study on its incidence, clinical characteristics, and outcome predictors. *Renal Failure.* 2016;38(5):706-16.
47. Negi S, Koreeda D, Kobayashi S, Iwashita Y, Shigematu T. Renal replacement therapy for acute kidney injury. *Ren Replace Ther.* 2016;2(1):31.
48. Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yeung AWT, Cheung EWS, Yan WW, et al. Timing for initiation of continuous renal replacement therapy in patients with severe septic shock and acute kidney injury. *Ther Apher Dial.* 2013;17:305–10.

3-31-2022

Characteristics of Patients with Non-Malignant Pleural Effusion in dr. Zainoel Abidin Hospital Banda Aceh in 2019

Teuku Romi Imansyah Putra

Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh,
teukuromiabubakar@gmail.com

Price Maya

Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala / RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Maryatun Hasan

Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

Agung Pranata

Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

Safira Salsabila

Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

See next page for additional authors

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Putra, Teuku Romi Imansyah; Maya, Price; Hasan, Maryatun; Pranata, Agung; Salsabila, Safira; and Sariningrum, Hesti Ariandani (2022) "Characteristics of Patients with Non-Malignant Pleural Effusion in dr. Zainoel Abidin Hospital Banda Aceh in 2019," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 1, Article 2.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i1.696

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss1/2>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Characteristics of Patients with Non-Malignant Pleural Effusion in dr. Zainoel Abidin Hospital Banda Aceh in 2019

Authors

Teuku Romi Imansyah Putra, Price Maya, Maryatun Hasan, Agung Pranata, Safira Salsabila, and Hesti Ariandani Sariningrum

Karakteristik Pasien Efusi Pleura Non-Maligna di RSUD Dr. Zainoel Abidin Tahun 2019

Characteristics of Patients with Non-Malignant Pleural Effusion in dr. Zainoel Abidin Hospital Banda Aceh in 2019

Teuku Romi Imansyah Putra¹, Price Maya², Maryatun Hasan^{1,2}, Agung Pranata¹, Safira Salsabila³, Hesti Anandini Sariningrum³

¹Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala / RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

³Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

Korespondensi:

Teuku Romi Imansyah Putra. Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Jln. Teuku Tanoh Abee, Kopelma Darussalam, Kec. Syiah Kuala, Kota Banda Aceh, Aceh 24415. Email: teukuromiabubakar@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Efusi pleura merupakan akumulasi cairan patologis dalam ruang pleura yang masih menjadi penyebab utama distress pernapasan di seluruh dunia dan dapat disebabkan oleh berbagai macam penyakit, baik yang berasal dari pleura, paru-paru maupun ekstrapulmoner. Morbiditas dan mortalitas efusi pleura secara langsung berkaitan dengan penyebab yang mendasarinya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pasien, etiologi, lokasi dan jenis cairan, penyakit komorbid, serta jenis bakteri yang menginfeksi pasien efusi pleura non-maligna.

Metode. Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif retrospektif berdasarkan data sekunder berupa rekam medis periode Januari hingga Desember 2019 di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Sampel penelitian diambil dengan menggunakan metode *total sampling*.

Hasil. Dari 118 pasien efusi pleura non-maligna, jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki (66,9%) dengan proporsi usia tertinggi yaitu 46-55 dan >65 tahun pada laki-laki sedangkan pada perempuan yaitu 56-65 tahun. Pneumonia menjadi etiologi efusi pleura non-maligna terbanyak. Eksudat merupakan jenis cairan pleura yang paling banyak ditemukan (72,9%) dan lokasi efusi yang paling sering adalah hemithorax dekstra (53,4%). Sebanyak 104 pasien memiliki penyakit penyerta dengan penyakit terbanyak yaitu tuberkulosis (11,3%). Hasil pemeriksaan kultur cairan pleura menunjukkan adanya pertumbuhan bakteri pada 33 pasien dengan jenis bakteri terbanyak adalah *Staphylococcus hominis* (22,9%).

Kesimpulan. Efusi pleura non-maligna secara umum bersifat eksudat dengan pertumbuhan bakteri paling sering adalah *Staphylococcus hominis*

Kata Kunci: Efusi pleura non-maligna, karakteristik, komorbid, kultur

ABSTRACT

Introduction. Pleural effusion occurs when there is a pathological process causing fluid to accumulate in the pleural cavity. Pleural effusion is still the main cause of respiratory distress and can also be caused by many diseases either from pleural, lungs, or even extrapulmonary problems. The morbidity and mortality of this condition are directly associated with the underlying causes. The aim of this study is to investigate the profile of the patients, etiology, location, fluid characteristics, comorbidities, and also the bacteria pattern of non-malignant pleural effusion.

Methods. This is a retrospective descriptive study that used patient's medical records from January to December 2019 in Zainoel Abidin Hospital, Banda Aceh as the source of data for this study.

Results. There were 118 patients with non-malignant pleural effusion from January to December 2019. In this study, it was found that the highest gender was male (66.9 %) and in the age group of 46-55 and >65 years old in male, and 56-66 years old in female. The most frequent etiology of non-malignant pleural effusion was pneumonia. The majority (72.9%) of pleural effusion were exudate and mostly happened in the right lung (53.4%). Comorbidities were found in 104 patients and the main comorbidity was tuberculosis (11.3%). The result of the pleural fluid culture test showed that there were 33 samples with positive results. *Staphylococcus hominis* was the bacteria found in most of the isolates (22.9%).

Conclusion. Non-malignant pleural effusions are generally exudates with *Staphylococcus hominis* being the most common bacterial growth

Keywords: Characteristics, comorbidities, culture, non-malignant pleural effusion

PENDAHULUAN

Efusi pleura merupakan akumulasi cairan patologis dalam ruang pleura yang masih menjadi penyebab utama distress pernapasan di seluruh dunia.^{1,2} Efusi pleura non-maligna merupakan penyakit yang dapat disebabkan oleh berbagai macam faktor, baik yang berasal dari pleura, paru-paru, maupun ekstrapulmoner. Penyebab efusi pleura non-maligna yang paling umum adalah gagal jantung kongestif (*congestive heart failure* – CHF) dan pneumonia.²

Diperkirakan sekitar 1,5 juta penduduk Amerika Serikat didiagnosis dengan efusi pleura setiap tahunnya.^{2,3} Sementara CHF sendiri bertanggung jawab atas sepertiga dari semua kasus efusi pleura di Amerika Serikat.⁴ Efusi akibat pneumonia terjadi pada 15-44% pasien pneumonia yang dirawat di rumah sakit.⁵ Diperkirakan sekitar satu juta pasien kondisinya berkembang menjadi efusi parapneumotik per tahunnya di Amerika Serikat.⁶ Sedangkan, efusi pleura non-maligna diperkirakan memiliki insiden tahunan sebesar 200.000 di Inggris.⁷

Hasil penelitian di salah satu rumah sakit di India pada tahun 2017 melaporkan 1.000 pasien efusi pleura dengan tuberkulosis sebagai penyebab terbanyak dan malignansi sebagai penyebab terbanyak kedua.⁸ Penelitian terhadap 119 pasien efusi pleura di Indonesia, melaporkan karakteristik efusi pleura paling banyak berupa cairan eksudat sebesar 87%, dengan penyebab terbanyak tuberkulosis (42%). Sementara cairan transudat hanya dilaporkan sebesar 13%, paling banyak disebabkan oleh gagal jantung, diikuti sirosis hepatitis, serta gagal ginjal.⁹ Efusi pleura pada pasien dengan CHF merupakan tanda penyakit yang berat dan memiliki hampir dua kali lipat risiko kematian dibandingkan dengan pasien CHF dengan klasifikasi *The New York Heart Association* (NYHA) kelas IV.¹⁰

Morbiditas dan mortalitas efusi pleura berkaitan dengan penyebab yang mendasarinya.^{1,11,12} Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan guna mengetahui profil pasien, etiologi, lokasi dan jenis cairan, penyakit komorbid, serta jenis bakteri yang menginfeksi pasien efusi pleura non-maligna.

METODE

Penelitian deskriptif dengan pendekatan studi retrospektif dilakukan pada pasien efusi pleura yang dirawat inap di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh pada Januari 2019 hingga Desember 2019. Penelitian ini menggunakan data rekam medis yang dilengkapi dengan data hasil pemeriksaan radiologi berupa foto toraks atau USG toraks, analisis cairan pleura, dan kultur cairan pleura.

Sampel dipilih dengan menggunakan teknik *total sampling* dengan kriteria eksklusi berupa pasien efusi pleura yang disebabkan oleh malignansi.

Variabel dalam penelitian ini adalah karakteristik pasien efusi pleura non-maligna yang mencakup etiologi, usia, jenis kelamin, hasil kultur cairan pleura, penyakit komorbid, jenis cairan efusi pleura, dan lokasi efusi pleura. Penentuan jenis cairan efusi pleura menggunakan kriteria klasik oleh Light⁷ yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas mendekati 100% dalam mengidentifikasi cairan eksudat. Dilakukan pemeriksaan protein total serum, protein total cairan pleura, laktat dehidrogenase (LDH) serum, dan LDH cairan pleura. Cairan bersifat eksudat apabila memenuhi kriteria: (i) rasio protein cairan pleura : serum lebih dari 0,5; (ii) aktivitas LDH cairan pleura lebih dari 200 U/L (2/3 batas atas nilai normal serum); dan (iii) rasio LDH cairan pleura : serum lebih dari 0,6.¹³

Dikarenakan keterbatasan data yang diperoleh, penelitian ini juga menggunakan pemeriksaan lain untuk membedakan antara transudat dan eksudat, yaitu ada atau tidaknya bekuan dalam cairan, kadar glukosa, konsentrasi protein cairan pleura dengan *cut-off point* 30 g/L, dan gradien albumin. Kadar glukosa pada cairan pleura lebih dari 5,3 mmol/L (95 mg/dl) sangat mungkin bersifat transudat. Kadar glukosa yang rendah sering ditemukan pada cairan eksudat yang disebabkan oleh infeksi bakteri (*empyema*) dan tuberkulosis. Kadar protein cairan pleura >30 g/L menunjukkan adanya eksudat.¹³ Gradien albumin 12 g/L atau kurang juga menunjukkan adanya eksudat.¹⁴

Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara univariat untuk menggambarkan distribusi frekuensi dan persentase dari tiap variabel. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala RSUD dr. Zainoel Abidin.

HASIL

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan 310 kasus efusi pleura yang dilakukan pemeriksaan analisis cairan pleura. Hasil penelusuran pada Instalasi Rekam Medis RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh mendapati 118 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dengan karakteristik berdasarkan usia dan jenis kelamin seperti tersaji pada **Tabel 1** dan karakteristik etiologi disajikan pada **Tabel 2**.

Tabel 2 menunjukkan penyebab utama efusi pleura non-maligna di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh adalah penyakit infeksi. Pada infeksi non-spesifik yang ditemukan pada 18 orang subjek merupakan jenis infeksi campuran yang belum dilakukan konfirmasi etiologi utama

dari infeksi tersebut.

Berdasarkan data hasil kultur cairan pleura pada **Tabel 3** didapatkan bahwa dari 118 pasien, hanya terdapat 33 isolat yang menunjukkan pertumbuhan bakteri. Tidak adanya pertumbuhan bakteri dapat disebabkan karena pasien telah mendapat terapi antibiotik, atau infeksi disebabkan oleh bakteri *fastidious* yang memerlukan kondisi inkubasi khusus dengan kadar oksigen yang tinggi atau suplemen pertumbuhan lainnya, atau disebabkan mikroorganisme lain selain bakteri. Distribusi bakteri dari hasil kultur cairan pleura menunjukkan *Staphylococcus hominis* merupakan bakteri yang paling sering ditemukan yaitu sebanyak 8 isolat (22,9%).

Tabel 4 menunjukkan bahwa dari 118 pasien, 104 di antaranya memiliki penyakit komorbid, dengan 86 di antaranya memiliki >2 komorbid. Jenis komorbid terbanyak adalah tuberkulosis dengan 43 pasien (11,3%), diikuti dengan diabetes melitus (DM) tipe 2 sebanyak 36 pasien (9,4%), dispepsia sebanyak 26 pasien (6,8%), pneumonia sebanyak 26 pasien (6,8%), gagal jantung kongestif sebanyak 19 pasien (5,0%), dan hipoalbuminemia sebanyak 18 pasien (4,7%). Komorbid lainnya yang ditemukan pada pasien antara lain anemia, penyakit paru obstruktif kronis, gagal ginjal kronis, hipertensi, sepsis, infeksi saluran kemih, malnutrisi, *acute kidney injury*, *chronic myeloid leukemia*, asites, hepatitis B kronis, hipokalemia, pendarahan saluran makanan bagian atas, atelektasis paru, sirosis hepatitis, syok sepsis, edema paru akut, kanker payudara, kista ginjal, limfoma hodgkin, ulkus dekubitus, dan disfungsi diastolik.

Tabel 5 menunjukkan jenis cairan pleura yang paling umum ditemukan pada pasien dengan efusi pleura non-malignan adalah eksudat sebanyak 86 pasien (72,9%) dan transudat sebanyak 32 pasien (22,7%). Lokasi efusi pleura non-malignan lebih sering dijumpai pada hemitoraks dekstra yaitu sebanyak 63 pasien (53,4%) diikuti dengan sinistra sebanyak 38 pasien (32,2%), dan bilateral sebanyak 17 pasien (14,4%) (**Tabel 6**).

Tabel 1. Karakteristik pasien berdasarkan usia dan jenis kelamin

Usia	Laki-Laki, n (%)	Perempuan, n (%)	Total, n (%)
17-25	11 (9,3)	4 (3,4)	15 (12,7)
26-35	11 (9,3)	5 (4,2)	16 (13,6)
36-45	10 (8,5)	6 (5,1)	16 (13,6)
46-55	17 (14,4)	9 (7,6)	26 (22,0)
56-65	13 (11,0)	11 (9,3)	24 (20,3)
>65	17 (14,4)	4 (3,4)	21 (17,8)

Tabel 2. Karakteristik pasien berdasarkan etiologi

Etiologi	Jumlah, n (%)
Infeksi	95 (80,5)
Pneumonia	40 (42,1)
Tuberkulosis	37 (38,9)
Infeksi non-spesifik	18 (18,9)
Non Infeksi	23 (19,5)
Gagal jantung kongestif	9 (39,1)
Gagal ginjal kronis	4 (17,4)
Hipoalbuminemia	4 (17,4)
Gagal jantung akut	3 (13,0)
Sirosis hepatitis	3 (13,0)

Tabel 3. Karakteristik pasien berdasarkan hasil kultur cairan pleura dan distribusi bakteri

Pertumbuhan bakteri	Jumlah, n (%)
Terdapat pertumbuhan bakteri	33 (28,0)
<i>Staphylococcus hominis</i>	8 (22,9)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4 (11,2)
<i>Burkholderia cepacia</i>	3 (8,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (8,6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (5,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (5,7)
Gram-positive rods	2 (5,7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (5,7)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (5,7)
<i>Acinetobacter junni</i>	1 (2,9)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (2,9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (2,9)
Jamur patogen <i>Cryptococcus laurentii</i>	1 (2,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2,9)
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (2,9)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (2,9)
Tidak ada pertumbuhan bakteri	85 (72,0)

Tabel 4. Karakteristik pasien berdasarkan komorbid

Komorbid	Jumlah, n (%)
Tanpa komorbid	14 (11,9)
Dengan komorbid	
1 komorbid	18 (15,3)
>2 komorbid	86 (72,9)

Tabel 5. Karakteristik pasien berdasarkan jenis cairan pleura

Etiologi	Jenis cairan		Total, n (%)
	Eksudat (n)	Transudat (n)	
Infeksi	79	22	101 (85,6)
Non-Infeksi	7	10	17 (14,4)

Tabel 6. Karakteristik Pasien Berdasarkan Lokasi Cairan Pleura

Etiologi	Lokasi efusi			Total
	Dekstra	Sinistra	Bilateral	
Infeksi	59	34	8	101
Non-Infeksi	4	4	9	17
Total	63	38	17	118

DISKUSI

Distribusi pasien efusi pleura non-maligna berdasarkan etiologinya menunjukkan bahwa penyebab utama efusi pleura non-maligna di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh adalah penyakit infeksi. Hasil yang sama didapatkan pada penelitian Walker, dkk.¹⁵ di Bristol, Inggris. Etiologi lain seperti gagal jantung kongestif, hipoalbuminemia, gagal ginjal kronis, gagal jantung akut, dan sirosis hepatitis juga didapatkan dalam penelitian ini. Penyakit-penyakit tersebut telah diketahui dapat menyebabkan efusi pleura. Mayoritas pasien efusi pleura non-malignan adalah laki-laki dengan yaitu sebanyak 79 pasien (66,9%), sedangkan pasien wanita berjumlah 39 pasien (33,1%). Hal serupa didapatkan dalam penelitian Walker, dkk.¹⁵ yang menyatakan bahwa mayoritas kasus efusi pleura non-maligna berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 69%.

Hasil ini juga sejalan dengan hasil penelitian di beberapa rumah sakit di Indonesia seperti di RSUP Sanglah Bali, RSUP Dr. M. Djamil Padang, RSUP H. Adam Malik Medan, dan RSUD Raden Mattaher Jambi yang juga melaporkan bahwa penderita efusi pleura terbanyak berjenis kelamin laki-laki.^{16–19} Perbedaan hasil didapatkan pada penelitian di Padang yang menyebutkan bahwa penderita efusi pleura terbanyak berjenis kelamin perempuan (60,9%).²⁰ Sedangkan, penelitian di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru menyatakan jumlah penderita efusi pleura baik laki-laki maupun perempuan berjumlah sama banyaknya, yaitu 83 pasien.²¹ Lebih tingginya efusi pleura pada pasien laki-laki dapat disebabkan oleh faktor predisposisi yang mana laki-laki lebih sering merokok dan bekerja di luar rumah dibandingkan perempuan.²² Meskipun beberapa penyebab efusi pleura memiliki predileksi jenis kelamin, secara garis besar tidak ada perbedaan insiden efusi pleura berdasarkan jenis kelamin.²³ Pada penelitian ini didapatkan pasien efusi pleura non-maligna dengan jumlah tertinggi berada pada rentang usia 46–55 dan >65 tahun pada pasien laki-laki. Sedangkan, pada pasien perempuan berada pada kelompok usia 56–65 tahun. Penelitian di RSUP H. Adam Malik Medan oleh mendapatkan rerata usia subjek >30 tahun, dengan penyebab terbanyak adalah tuberkulosis paru (56,7%), sedangkan infeksi non-tuberkulosis sebesar 17,5%. Sementara, penelitian di RSUD Raden Mattaher Jambi tahun 2019 menyatakan proporsi umur terbanyak berada pada kelompok 40–59 tahun (54,7%).^{16,17} Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru oleh Yovi, dkk.²¹ dengan mayoritas pasien efusi pleura berada dalam kelompok usia >45 tahun.

Identifikasi bakteri yang menginfeksi dari kultur cairan pleura penting untuk tata laksana klinis. Mortalitas pasien dapat meningkat hingga 40% pada kasus dengan infeksi gram negatif, *Staphylococcus aureus*, atau infeksi bakteri aerobik campuran. Namun, kultur dan pewarnaan gram jarang menunjukkan kesuksesan yang mana sekitar 40% kasus tidak terdapat pertumbuhan bakteri.²⁴

Dalam penelitian ini, didapatkan 33 dari 118 isolat yang menunjukkan pertumbuhan bakteri. *Staphylococcus hominis* merupakan bakteri yang paling sering ditemukan yaitu sebanyak 8 isolat (22,9%). *S. hominis* merupakan kuman komensal pada kulit manusia yang termasuk dalam spesies koagulase negatif dari genus *Staphylococcus*. Cara pengambilan yang tidak tepat dapat mengakibatkan tercemarnya spesimen kultur dengan kuman komensal kulit dan menjadi alasan mengapa bakteri ini banyak ditemukan. Hasil kultur yang positif harus dijelaskan dengan pernyataan jika pada pemeriksaan fisik, biokimia cairan pleura, dan tampilan klinis pasien menunjukkan ketidaksesuaian dengan infeksi.²⁵ Seperti *Staphylococcus koagulase* negatif lainnya, *S. hominis* dapat menginfeksi manusia yang kekebalan tubuhnya terganggu. Bakteri ini merupakan patogen yang potensial, namun sejauh ini mekanisme patogenesisnya masih belum diketahui.²⁶

Dari kelompok bakteri gram negatif, didapatkan 3 isolat *Klebsiella pneumonia* yang merupakan bakteri terpenting dalam sudut pandang klinis dibandingkan bakteri lain di dalam genus yang sama yaitu *Enterobacteriaceae*.^{27–29} Infeksi akibat *Klebsiella pneumoniae* sering dikaitkan dengan angka kematian yang tinggi, hal ini dikarenakan bakteri ini sering berkembang dengan cepat dan menjadi resisten terhadap banyak golongan antibiotik.²⁵ *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter* spp. juga dikenal dengan kekekuatannya yang rendah terhadap beberapa jenis antibiotik.³⁰ Bahkan, *Pseudomonas aeruginosa* menunjukkan resistensi paling konsisten terhadap agen antimikrobal dari semua bakteri penting di dunia medis.³¹

Meskipun dalam penelitian ini terdapat 37 pasien efusi pleura non-maligna dengan penyebab tuberkulosis, pada hasil kultur cairan pleura tidak ditemukan bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Hal ini diduga akibat patogenesis efusi yang disebabkan oleh hipersensitivitas tipe lambat, bukan infeksi langsung dari rongga pleura.¹⁶

Penyakit penyerta didapatkan pada 104 pasien dengan 86 di antaranya memiliki >2 komorbid. Penelitian yang dilakukan di Nepal oleh Bhatta, dkk.³² menyatakan bahwa sebanyak 32 pasien (45%) memiliki riwayat penyakit komorbid dengan 50% pasien di antaranya memiliki >2 komorbid (multikomorbid). Hal berbeda didapatkan

dalam penelitian di RSUD Raden Mattaher Jambi yang melaporkan bahwa 51,9% pasien tidak memiliki riwayat penyakit penyerta.¹⁷ Berdasarkan review oleh Cargill, dkk.³³ tahun 2019 disebutkan bahwa 20% penyakit penyerta berhubungan dengan saluran pernapasan.

Jenis komorbid terbanyak yang didapat dalam penelitian ini adalah tuberkulosis (TB) (11,3%). Tuberkulosis merupakan salah satu penyebab efusi pleura yang paling sering di Indonesia. Komorbid yang dimaksud adalah ketika dijumpai temuan penyakit lain pada pasien selain dari diagnosis utama. Efusi pleura dapat terjadi baik sebelum pengobatan, selama pengobatan, maupun pasca pengobatan.³⁴ Masuknya cairan ke dalam rongga pleura meningkat akibat peradangan yang diinduksi oleh reaksi imunologi yang merupakan ciri dari pleuritis TB.³⁵ Reaksi hipersensitivitas tipe lambat diyakini memiliki peran besar dalam patogenesis efusi pleura TB. Limfosit T dimodulasi untuk melepaskan sejumlah limfokin sehingga terjadi perubahan permeabilitas pembuluh darah pleura, serta meningkatkan efek aktivitas fagosit mononuklear dan fibrosis pleura. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah pleura menyebabkan protein melintasi ruang pleura sehingga terbentuk efusi pleura eksudatif. Pada saat yang sama dengan pembentukan cairan pleura yang meningkat, pengeluaran cairan pleura dapat terganggu oleh pleuritis limfositik yang dipicu TB dan menyebabkan obstruksi sistem limfatik di pleura parietalis.³⁵

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prevalensi TB pada penderita diabetes 2-5 kali lebih tinggi dibandingkan pada populasi non-diabetes. Adanya diabetes sebagai penyakit komorbid merupakan salah satu prediktor yang memengaruhi hasil temuan klinis pasien berdasarkan beberapa studi. Pasien dengan diabetes menderita gejala yang lebih buruk, tingkat kekambuhan setelah pengobatan TB dan risiko kematian yang lebih tinggi.³⁶ Pasien TB dengan DM, karena imunodefisiensi akibat diabetes tidak mampu menghambat perkembangan penyakit, sehingga penyakit berkembang lebih cepat hingga melibatkan pleura.³⁶

Belum dipahami secara pasti mengapa diabetes berkaitan dengan fungsi paru, namun sebuah studi *Diabetes Care* menemukan bahwa penanda peradangan yang tinggi dikaitkan dengan fungsi paru-paru yang rendah. Beberapa ahli menyebutkan bahwa diabetes menyebabkan peningkatan senyawa inflamasi, seperti protein C reaktif.³⁷ Meskipun infeksi yang paling umum terjadi pada pasien diabetes umumnya berkaitan dengan kulit dan saluran kemih, infeksi yang lebih berat dapat muncul jika gula darah tidak terkontrol. Kadar glukosa yang tinggi menyebabkan perubahan yang tidak diinginkan

dalam fungsi sistem kekebalan seperti penurunan respons komplemen, adherensi leukosit, dan aktivitas bakterisidal. Keadaan hiperglikemik secara negatif juga memengaruhi kemampuan tubuh untuk merespons terapi antimikroba.³⁸

Efusi pleura pada pasien DM dapat juga terjadi karena penggunaan obat hipoglikemik oral. *Pioglitazone* yang termasuk dalam golongan *thiazolidinediones* (TZDs) telah diketahui memiliki beberapa efek samping di antaranya edema, peningkatan berat badan, pengeroposan tulang, infeksi saluran kemih dan saluran pernapasan, hingga eksaserbasi pada gagal jantung kongestif pada pasien yang memiliki riwayat gagal jantung kongestif sebelumnya yang dapat meningkatkan risiko terjadinya efusi pleura.³⁹ Namun, beberapa literatur menunjukkan bahwa penggunaan *pioglitazone* sebagai terapi DM tipe 2 dapat mengakibatkan efusi pleura pada pasien yang sebelumnya tidak memiliki riwayat penyakit jantung.³⁹⁻⁴¹ *Thiazolidinediones* (TZDs) mengikat dan mengaktifkan reseptor aktif proliferasi peroksisom- γ (PPAR- γ), yang mengatur ekspresi gen untuk meningkatkan pemanfaatan glukosa dan menurunkan produksi glukosa. Retensi cairan terjadi oleh reabsorpsi natrium ginjal yang dimediasi oleh PPAR- γ menyebabkan pengendapan atau memperburuk kondisi gagal jantung. Efusi pleura yang terjadi sebagai komplikasi terapi TZD merupakan efek samping yang jarang terjadi dan jarang dijelaskan dalam literatur.⁴¹ Edema yang disebabkan oleh *pioglitazone* juga dapat diperburuk dengan kombinasi insulin, yang selanjutnya dapat menyebabkan efusi pleura.³⁹

Efusi pleura juga terjadi pada 20-40% pasien dengan pneumonia dan sekitar 10% berkembang menjadi efusi parapneumonik kompleks atau empiema.⁴² Adanya inflamasi lokal dan aktivasi sistem imun meningkatkan permeabilitas kapiler dan akhirnya terjadi onset efusi pleura.⁴³ Cairan pada efusi parapneumonik dapat berasal dari paru atau pleura itu sendiri. Bakteri, neutrofil, serta agen inflamasi seperti sitokin, protease, dan endotoksin ikut masuk bersamaan dengan cairan yang menyebabkan peningkatan jumlah cairan.³⁵ Jika pengobatan yang diberikan tidak adekuat, efusi dapat berkembang pada tahap selanjutnya yang ditandai dengan pengendapan bekuan fibrin dan selaput fibrin di rongga pleura yang menyebabkan lokulasi. Reaksi inflamasi selanjutnya dipicu oleh fagositosis neutrofil dan kematian bakteri, yang menghasilkan pelepasan lebih banyak fragmen dan protease yang berasal dari dinding sel bakteri. Kombinasi invasi bakteri dan peningkatan respons inflamasi menyebabkan peningkatan produksi asam laktat dan karbon dioksida, mengakibatkan penurunan pH cairan pleura, peningkatan metabolisme glukosa dan peningkatan

LDH. Efusi berlanjut ke tahap selanjutnya, yaitu tahap organisasi jika cairan pleura tidak dikeringkan bersamaan dengan terapi antibiotik yang efektif. Tahap ini ditandai dengan proliferasi fibroblast dan penebalan pleura yang dapat menghambat ekspansi paru dan menyebabkan *trapped lung* dan meningkatkan risiko infeksi.⁴²

Terdapat berbagai kondisi atau komorbid yang berkaitan dengan peningkatan kecenderungan terjadinya penyakit jantung seperti hipertensi, DM, sindrom metabolik, dan penyakit aterosklerosis.⁴⁴ Gagal jantung kongestif merupakan salah satu penyebab efusi yang sering ditemukan karena menyebabkan ketidakseimbangan antara cairan yang masuk ke rongga pleura dari jaringan interstisium paru yang jumlahnya melebihi kapasitas limfatik di pleura parietal untuk mengeluarkannya.³⁵ Ketika tekanan kapiler paru meningkat, peningkatan pergerakan cairan ke dalam jaringan interstisial menyebabkan peningkatan tekanan interstisial. Gradien tekanan ini menghasilkan pergerakan cairan dari ruang interstisial melintasi pleura viseral ke dalam rongga pleura. Pergerakan cairan ini, ditambah dengan gangguan drainase limfatik karena peningkatan tekanan vena sistemik pada kegagalan ventrikel kiri, menyebabkan efusi pleura.⁴⁵

Hipoalbuminemia umum terjadi pada pasien dengan gagal jantung, hal ini terjadi akibat kombinasi beberapa faktor termasuk malnutrisi dan inflamasi. Risiko hipoalbuminemia dengan gagal jantung meningkat pada pasien usia lanjut.⁴⁶ Hipoalbuminemia menyebabkan penurunan tekanan onkotik plasma, yang pada akhirnya mengakibatkan cairan keluar dari kompartemen vaskular. Meskipun merupakan salah satu etiologi efusi pleura, pasien dengan kadar hipoalbuminemia setidaknya memiliki satu penyakit potensial lain yang mendasari.⁴⁸ Hilangnya albumin dari kompartemen intravaskular akibat peningkatan permeabilitas vaskular dan kebocoran kapiler juga dapat berkaitan dengan sepsis. Sepsis juga menyebabkan pengurangan sintesis dan peningkatan katabolisme albumin.⁴⁶

Kadar albumin serum yang lebih rendah pada pasien dengan efusi pleura dapat menunjukkan kondisi umum yang buruk atau kekurangan gizi.⁴⁹ Berdasarkan hasil *review* dari beberapa penelitian menunjukkan kejadian malnutrisi meningkat akibat adanya disfagia pasca serangan *stroke*.⁵⁰ Pada pasien dengan asites, efusi pleura dapat berkembang akibat robekan pada diafragma dan mesotelium yang mengakibatkan cairan peritoneum masuk ke dalam kavitas toraks.³⁵

Pada pasien dengan gagal ginjal kronis, efusi hampir selalu berhubungan dengan kegagalan fungsi ginjal dan jantung. Namun, peningkatan risiko infeksi seperti

tuberkulosis atau parapneumonia yang disebabkan oleh immunosupresi pada pasien gagal ginjal kronis berkontribusi besar sebagai penyebab efusi pleura.⁵¹

Efusi pleura dengan infark miokard akut telah dilaporkan pada 68-88% pasien yang dikenal sebagai sindrom pasca infark miokard (*Dressler syndrome*). Efusi pleura dan perikardial dari sindroma Dressler diyakini dimediasi secara imunologis dan karena cedera atau peradangan perikardial.⁴⁵

Meskipun jarang terjadi, adanya efusi pleura pada pasien *chronic myeloid leukemia* dianggap sebagai indikator prognosis yang buruk.⁵² Penggunaan imatinib dan dasatinib sebagai terapi pada *chronic myeloid leukemia* juga dapat menyebabkan efusi pleura dan cenderung berulang.^{53,54} Keganasan yang mengganggu integritas sistem limfatik atau keterlibatan tumor langsung pada pleura dapat menjadi penyebab langsung dari pembentukan efusi pleura. Penyebab tidak langsung dari pembentukan efusi pleura termasuk perubahan inflamasi lokal sebagai respons terhadap invasi tumor yang dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler. Hal tersebut menyebabkan laju masuknya cairan ke dalam rongga pleura meningkat.⁵⁵

Meningkatnya prevalensi penyakit komorbid sejalan dengan adanya peningkatan usia.³³ Pasien dengan usia tua, efusi bilateral, dan memiliki komorbid lebih dari satu cenderung memiliki masa rawat yang lebih lama dan mengalami komplikasi. Pada sebagian pasien, adanya komorbid mengindikasikan inflamasi paru yang berat dan prognosis yang lebih buruk.³²

Cairan pleura pada pasien efusi pleura non-maligna lebih banyak bersifat eksudat, yaitu ditemukan pada 86 pasien (72,9%), sedangkan transudat pada 32 pasien (27,1%). Hasil ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa tuberkulosis, parapneumonia, infeksi, serta keganasan merupakan penyebab utama dari efusi eksudat. Studi tersebut mendapati etiologi tersering dari efusi pleura non-maligna adalah pneumonia, diikuti dengan infeksi spesifik/non spesifik, dan tuberkulosis.⁵⁶

Lokasi efusi pleura non-maligna paling sering berada di hemitoraks dekstra, yaitu pada 63 pasien (53,4%), diikuti dengan sinistra sebanyak 38 pasien (32,2%), dan bilateral sebanyak 17 pasien (14,4%). Hasil ini sejalan dengan penelitian Walker, dkk.¹⁵ yang mendapatkan 88% kasus efusi pleura non-maligna bersifat unilateral. Penelitian lain di RSUD Raden Mattaher Jambi, RSUD Solok, serta RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado juga menunjukkan bahwa lokasi efusi lebih banyak berada di hemitoraks dekstra, yaitu masing-masing sebanyak 60,4%, 54,7%, dan 40%.^{17,20,22}

SIMPULAN

Mayoritas jenis kelamin pasien efusi pleura non-maligna terbanyak adalah laki-laki dengan proporsi usia tertinggi adalah 46-55 dan >65 tahun pada laki-laki, sedangkan pada perempuan yaitu 56-65 tahun. Pneumonia merupakan etiologi yang paling sering ditemukan dengan penyakit penyerta terbanyak yaitu tuberkulosis. Jenis bakteri terbanyak yang terisolasi adalah *Staphylococcus hominis*. Efusi paling banyak di temukan di hemitoraks dekstra dan jenis cairan efusi lebih banyak bersifat eksudat.

DAFTAR PUSTAKA

- Jany B, Welte T. Pleural effusion in adults - etiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(21):377–86.
- Omballi M, Kheir F. Treatment of Recurrent Non-Malignant Pleural Effusions. *Austin J Pulm Respir Med*. 2014;1(4):1–2.
- Aboudara M, Maldonado F. Update in the Management of Pleural Effusions. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):475–85.
- DeBiasi EM, Pisani MA, Murphy TE, Araujo K, Kookoolis A, Argento AC, et al. Mortality among patients with pleural effusion undergoing thoracentesis. *Eur Respir J*. 2015;46(2):495–502.
- Dean NC, Griffith PP, Sorensen JS, McCauley L, Jones BE, Lee YCG. Pleural effusions at first ED encounter predict worse clinical outcomes in patients with pneumonia. *Chest*. 2016;149(6):1509–15.
- Shebl E, Paul M. Parapneumonic pleural effusions and empyema thoracis [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534297/>
- Light RW. Pleural effusions. *Med Clin North Am*. 2011;95(6):1055–70.
- Gupta R, Gupta A, Ilyas M. Spectrum of pleural effusion etiology revisited in 18–70 Years of age group: a tertiary care center-based study of 1000 patients. *Chrimed J Health Res*. 2018;1(2):24.
- Khairani R, Syahrudin E, Partakusuma LG. Karakteristik efusi pleura di Rumah Sakit Persahabatan. *J Respir Indo*. 2012;32(3):155–60.
- Damanik AAR, Imawati S. Hubungan kejadian efusi pleura pada pasien gagal jantung kongestif berdasarkan foto thoraks di RSUD Dr Kariadi tahun 2015. *J Kedokt Diponegoro*. 2016;5(4):393–402.
- Cardet JC, Louisias M, King TS, Castro M, Codispoti CD, Dunn R, et al. Incomes is an independent risk factor for worse asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):754–60.
- Siegel MD. Breathing in America: diseases, prognosis, and hope. *CritCare Med*. 2011;39(7):1857.
- Hjelm NM. Biochemical analysis of pleural fluid: What should we measure? *CPD Bull Clin Biochem*. 2001;3(3):91.
- Wande IN. Interpretasi analisis cairan pleura. Denpasar: Fakultas Kedokteran Universitas Udayana; 2016. hal.1
- Walker SP, Morley AJ, Staddon L, DeFonseka D, Arnold DT, Medford ARL, et al. Nonmalignant pleural effusions: a prospective study of 356 consecutive unselected patients. *Chest*. 2017;151(5):1099–105.
- Adiansyah A. Karakteristik penderita efusi pleura di RSUD H. Adam Malik Medan [Internet]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2019. Available from: <https://www.usu.ac.id/id/>
- Putri RDE. Gambaran klinik, sitologi dan biokimia cairan pleura pada pasien dengan efusi pleura di RSUD Raden Mattaher. Jambi: Universitas Jambi; 2019.
- Dwianggita P. Etiologi efusi pleura pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar, Bali tahun 2013. *Intisari Sains Medis*. 2016;7:57.
- Firjatullah RK. Karakteristik pasien dengan efusi pleura di bangsal paru RSUD Dr M. Djamil Padang periode Januari 2017–Desember 2018 [skripsi]. Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2020.
- Hydra BI. Profil pasien efusi pleura di bangsal paru RSUD Solok periode 1 Januari 2013 – 31 Desember 2015. Padang: Universitas Andalas; 2016.
- Yovi I, Anggraini D, Ammalia S. Hubungan karakteristik dan etiologi efusi pleura di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. *J Respirol*. 2017;37:135–44.
- Lantu MG, Loho E, Ali RH. Gambaran foto toraks pada efusi pleura di bagian SMF Radiologi FK Unsrat RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode November 2014–Oktober 2015. *e- ClinC*. 2016;4(2):2014–6.
- Boka K, Hoo GWS, Rubins J. Pleural effusion [Internet]. Medscape; 2018 [cited 2020 Jan 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/299959-overview>
- Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM, Davies HE, Shorten R, Gillespie SH, et al. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax*. 2011;66(8):658–62.
- Mercer RM, Corcoran JP, Porcel JM, Rahman NM, Psallidas I. Interpreting pleural fluid results. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2019;19(3):213–7.
- Szczuka E, Krzyżmińska S, Bogucka N, Kaznowski A. Multifactorial mechanisms of the pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus hominis* isolated from bloodstream infections. *Int J Gen Mol Microbiol*. 2018;111(7):1259–65.
- Wu M, Li X. *Klebsiella pneumoniae and pseudomonas aeruginosa*. In: Tang YW, Sails A, editors. *Molecular medical microbiology* 2nd ed [Internet]. Elsevier; 2015. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123971692000871>
- Kang CK, Kim ES, Song KH, Kim H Bin, Kim TS, Kim NH, et al. Can a routine follow-up blood culture be justified in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia? A retrospective case-control study. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):1.
- Hooja S, Pal N, Karadiya R, Sharma R, Mishra R, Maheshwari R. Prevalence and antimicrobial susceptibility of extended spectrum β-Lactamases (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in a tertiary care hospital in North-West India. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2016;5(5):430–9.
- Djordjevic ZM, Folic MM, Jankovic SM. Distribution and antibiotic susceptibility of pathogens isolated from adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in intensive care unit. *J Infect Public Health*. 2017;10(6):740–4.
- Ryan KJ, Ray CG. *Sherrie medical microbiology* 6th ed. New York: McGraw Hill; 2014. 994 p.
- Bhatta N, Bhandari K, Bhattarai DA, Mishra DR, Acharya AB, Bhatta N. Presence and pattern of comorbidities in patients with pleural effusion: audit of pulmonary discharge summaries from developing country. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;16:A1562.
- Cargill TN, Hassan M, Corcoran JP, Harris E, Asciak R, Mercer RM, et al. A systematic review of comorbidities and outcomes of adult patients with pleural infection. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900541.
- García-Rodríguez JF, Álvarez-Díaz H, Lorenzo-García MV, Mariño-Callejo A, Fernández-Rial Á, Sesma-Sánchez P. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2011;29(7):502–9.
- Light RW, Lee YCG. *Textbook of pleural disease*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2016.
- Agarwal AK, Agarwal N, Mahore R. A comparative study of clinical variables in tuberculosis patients with coexisting diabetes. *J Diabetol*. 2018;9(3):81.
- Rushlow A. How diabetes affects your lungs [Internet]. Healthgrades; 2020. Available from: <https://www.healthgrades.com/right-care/diabetes/how-diabetes-affects-your-lungs>
- Robinson K. Diabetes mellitus and infectious diseases: controlling chronic hyperglycemia [Internet]. *Diabetes in Control*; 2012 [cited 2021 Mar 16]. Available from: <http://www.diabetesincontrol.com/diabetes-mellitus-and-infectious-diseases-controlling-chronic-hyperglycemia-patients-with-uncontrolled-diabetes-are-overall-immunity-through-different-mechanisms>.
- Xue J, Liu W, Shi F, Zheng J, Ma J. Pleural effusion due to use of pioglitazone: a case report. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020;18(3):168–71.
- Chen YW, Chen YC, Wu CJ, Chen HH. Massive bilateral pleural effusion associated with use of pioglitazone. *Clin Ther*. 2008;30(8):1485–9.
- Munir A, Kalathil S, Nag S. Pleural effusion caused by pioglitazone: casereport. *Pract Diabetes Int*. 2011;28(4):160–160a.

42. McCauley L, Dean N. Pneumonia and empyema: causal, casual or unknown. *J Thorac Dis.* 2015;7(6):992–8.
43. Ferreiro L, San José ME, Valdés L. Management of parapneumonic pleural effusion in adults. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(12):637–46.
44. Dwiyantri F. A 50-year-old woman with heart failure with type ii diabetes mellitus and hypertension as risk factors. *J Medula Unila.* 2014;3(2):160–7.
45. Johnson JL. Pleural effusions in cardiovascular disease. Pearls for correlating the evidence with the cause. *Postgrad Med.* 2000;107(4):95–101.
46. Gounden V, Vashisht R, Jialal I. Hypoalbuminemia [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526080/>
47. Perinandika T, Rachmadi D, Dwiyantraningrum F. A study of hypoalbuminemia and pleural effusion in pediatric nephrotic syndrome. *Althea Med J.* 2017;4(2):188–91.
48. Eid A, Keddissi JI, Kinasewitz GT. Hypoalbuminemia as a cause of pleural effusions. *Chest.* 1999;115(4):1066–9.
49. Prais D, Kuzmenko E, Amir J, Harel L. Association of hypoalbuminemia with the presence and size of pleural effusion in children with pneumonia. *Pediatrics.* 2008;121(3):e533-8.
50. Foley NC, Martin RE, Salter KL, Teasell RW. A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke. *J Rehabil Med.* 2009;41(9):707–13.
51. Prastiwi AD, Wibowo WA. Efusi pleuraeksudatif pada pasien gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisa rutin. Surakarta: Univeritas Muhammadiyah Surakarta; 2019.
52. Nuwal P, Dixit R, Dargar P, George J. Pleural effusion as the initial manifestation of chronic myeloid leukemia: report of a case with clinical and cytologic correlation. *J Cytol.* 2012;29(2):152–4.
53. Gusarova G, Bykova A, Vorontsova A, Kuznetsov S, Shukhov O, Chelysheva E, et al. Long-term results and characteristics of pleural effusion in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients at dasatinib therapy after imatinib failure. *Blood.* 2015;126(23):5141.
54. Banka R, Udwadia Z. Imatinib-induced pleural effusion: A case report. *J Postgrad Med.* 2017;63(1):55-7.
55. Lat T, Paul M. Malignant effusion [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls; 2020[cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519522/>
56. Reddy SL, Varaprasad K, Narahari N, Bhaskar K, Varma Gr, Paramjyothi G. Clinical and etiological profile of an exudative pleural effusion in a tertiary care center. *Indian J Respir Care.* 2019;8(1):22.

3-31-2022

Kidney Disease and Its Impact on COVID-19 Patients at Sanglah Hospital Denpasar, Bali, Indonesia in 2021

Putu Satyakumara Upadhana

Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali, putusatyakumara@gmail.com

I Gede Gita Sastrawan Sastrawan

Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

I Gusti Agung Ayu Chintya Cahyarini

Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

Anbiya Khairul Umam

Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

Amanda Trislina Dwi Putri

Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

See next page for additional authors

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Upadhana, Putu Satyakumara; Sastrawan, I Gede Gita Sastrawan; Chintya Cahyarini, I Gusti Agung Ayu; Umam, Anbiya Khairul; Putri, Amanda Trislina Dwi; Adhyatma, I Gede Raka; and Somia, I Ketut Agus (2022) "Kidney Disease and Its Impact on COVID-19 Patients at Sanglah Hospital Denpasar, Bali, Indonesia in 2021," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 1, Article 3.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i1.658

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss1/3>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Kidney Disease and Its Impact on COVID-19 Patients at Sanglah Hospital Denpasar, Bali, Indonesia in 2021

Authors

Putu Satyakumara Upadhana, I Gede Gita Sastrawan Sastrawan, I Gusti Agung Ayu Chintya Cahyarini,
Anbiya Khairul Umam, Amanda Trislina Dwi Putri, I Gede Raka Adhyatma, and I Ketut Agus Somia

Dampak Penyakit Ginjal terhadap Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia pada Tahun 2021

Kidney Disease and Its Impact on COVID-19 Patients at Sanglah Hospital Denpasar, Bali, Indonesia in 2021

Putu Satyakumara Upadhana¹, I Gede Gita Sastrawan Sastrawan¹, I Gusti Agung Ayu Chintya Cahyarini¹, Anbiya Khairul Umam¹, Amanda Trisliana Dwi Putri¹, I Gede Raka Adhyatma¹, I Ketut Agus Somia²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

²Divisi Infeksi dan Penyakit Tropik, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

Korespondensi:

Putu Satyakumara Upadhana, Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia. Email: putusatyakumara@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Selain berdampak pada sistem pernapasan, COVID-19 juga berdampak pada organ lain yaitu ginjal. Respons inflamasi sistemik memiliki peranan dalam perburukan klinis pada pasien COVID-19 dengan penyakit ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dampak penyakit ginjal terhadap pasien COVID-19.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Data yang digunakan adalah data sekunder dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSUP Sanglah mulai tanggal 1 Mei 2021 sampai dengan 31 Agustus 2021 dengan menggunakan teknik *total sampling*.

Hasil. Terdapat 248 pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini. Mayoritas pasien adalah laki-laki (52,4%) dengan rerata usia keseluruhan pasien adalah 59 (rentang 20-92) tahun. Sebagian besar pasien adalah COVID-19 dengan derajat berat (65,3%). Sebanyak 77 pasien menderita penyakit ginjal (31,0%) dan penyakit ginjal yang paling banyak ditemukan adalah *acute on chronic kidney disease* (n=33; 42,8%). Terdapat perbedaan bermakna pada kadar hemoglobin ($p<0,001$), nitrogen urea darah (BUN) ($p<0,001$), kreatinin serum ($p<0,001$), dan prokalsitonin ($p<0,001$) pada pasien yang diklasifikasikan berdasarkan penyakit ginjal. Analisis *chi-square* menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan penyakit ginjal berhubungan terhadap sepsis [PR=2,587 (IK 95% 1,750-3,824); $p<0,001$], mortalitas [PR=1,696 (IK 95% 1,114-2,583); $p=0,018$], dan COVID-19 derajat berat [PR=1,513 (IK 95% 1,077-2,342); $p=0,040$]. Analisis regresi logistik menunjukkan pasien COVID-19 dengan penyakit ginjal berhubungan secara signifikan terhadap sepsis [PR=4,318 (IK 95% 1,767-10,553); $p<0,001$] dan mortalitas [PR=1,413 (IK 95% 0,664-3,005); $p=0,045$].

Kesimpulan. Penyakit ginjal berhubungan secara signifikan dan meningkatkan risiko terhadap kejadian sepsis dan mortalitas pada pasien COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, komorbiditas, penyakit ginjal

ABSTRACT

Introduction. Besides having an impact on the respiratory system, COVID-19 also has an impact on other organ such as the kidneys. The systemic inflammatory response thought to be associated with bad prognosis of COVID-19 patients with kidney disease. This study aimed to determine the impact of kidney disease on COVID-19 patients.

Methods. This study is an observational analytic study with a cross-sectional approach. The data used is secondary data from the records of confirmed COVID-19 patients who were treated at Sanglah Hospital from 1 May 2021 to 31 August 2021 using total sampling technique.

Results. There were 248 patients included in this study. The majority of patients were male (52.4%) with the median overall age of the patients was 59 (range 20–92) years. Most of the patients were severe COVID-19 (65.3%). A total of 77 patients had kidney disease (31.0%) which the most common kidney disease found in patients was *acute on chronic kidney disease* (n=33; 42.8%). There were significant differences in hemoglobin ($p<0.001$), blood urea nitrogen (BUN) ($p<0.001$), serum creatinine ($p<0.001$), and procalcitonin ($p<0.001$) in patients classified based on kidney disease. Chi-square analysis showed that COVID-19 patients with kidney disease was correlated with sepsis [PR=2.587 (95%CI 1.750-3.824); $p<0.001$], mortality [PR=1.696 (95%CI 1.114-2.583); $p=0.018$], and severe COVID-19 [PR=1.513 (95%CI 1.077-2.342); $p=0.040$]. Logistic regression analysis showed that COVID-19 patients with kidney disease was correlated with sepsis [PR=4.318 (95%CI 1.767-10.553); $p<0.001$] and mortality [PR=1.413 (95%CI 0.664-3.005); $p=0.045$].

Conclusion. Kidney disease increases the risk for sepsis and mortality in COVID-19 patients.

Keywords: Comorbidities, COVID-19, kidney disease

PENDAHULUAN

Wabah penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) pertama kali ditemukan pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina dan menyebar dengan cepat ke daerah lain di seluruh dunia. Secara global, pada 1 Oktober 2021, terdapat 233.503.524 kasus COVID-19 terkonfirmasi dan 4.777.503 kematian yang dilaporkan oleh *World Health Organization* (WHO). Hingga 28 September 2021, Pemerintah Republik Indonesia telah melaporkan 4.211.460 kasus terkonfirmasi positif COVID-19 dan sejumlah 141.709 kematian terkait COVID-19. COVID-19 diperkirakan memiliki *case fatality rate* sekitar 2-3%, tetapi berbagai tingkat mortalitas antara 0,2-8,0% telah dilaporkan. Identifikasi faktor yang memprediksi infeksi berat COVID-19 penting untuk menstratifikasi risiko, optimalisasi alokasi sumber daya rumah sakit, dan intervensi pada masyarakat.¹

Meskipun gagal napas akut dan kerusakan alveolar merupakan karakteristik utama dari COVID-19, namun keterlibatan organ lain juga perlu dieksplorasi. Virus akan menginfeksi paru-paru dan kemudian masuk ke darah, terakumulasi di ginjal, dan menyebabkan kerusakan ginjal yang menetap. Laporan sebelumnya menunjukkan bahwa 6,7% pasien dengan SARS akan memiliki komplikasi *acute kidney injury* (AKI) dengan mortalitas 91,7%.² Insiden pasien gagal ginjal kronis dengan infeksi COVID-19 bervariasi mulai dari 0,7-47,6%, dengan angka mortalitas yang meningkat. Didapatkan pula peningkatan insiden gagal ginjal akut pada pasien yang sebelumnya terdiagnosis gagal ginjal kronis. Pada pasien dengan infeksi COVID-19 ditemukan terjadinya proteinuria dan hematuria, yang diasosiasikan dengan efek sitotropik virus terhadap sel podosit. Pasien yang telah sembuh dari COVID-19 dengan manifestasi proteinuria dan hematuria perlu dimonitor secara ketat untuk mencegah terjadinya gagal ginjal kronis.¹⁷

Komorbiditas merupakan penentu tingkat keparahan infeksi dan mortalitas COVID-19. Suatu penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa komorbiditas penyakit ginjal kronik memiliki hubungan signifikan dengan risiko mortalitas pada pasien COVID-19.³ Hal ini mendorong perhatian lebih lanjut pada pasien yang memiliki penyakit penyerta. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik klinis pasien COVID-19 dengan penyakit ginjal dan dampaknya terhadap luaran pasien.

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang analitik observasional dengan metode *total sampling*. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh

dari rekam medis pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar. Sampel minimal dalam penelitian ini adalah sebanyak 187 sampel dengan menggunakan populasi pasien COVID-19 tanpa penyakit ginjal dan dengan penyakit ginjal adalah sebanyak 37,1% dan 22,8% berdasarkan studi Ozturk, dkk.⁴

Pasien terkonfirmasi COVID-19 yang diambil sebagai subjek penelitian yaitu pasien yang telah mendapatkan hasil positif pada pemeriksaan swab nasofaring RT-PCR untuk COVID-19. Komorbid penyakit ginjal adalah pasien dengan segala jenis komorbid penyakit ginjal berupa *acute kidney injury* (AKI), *acute on chronic kidney disease* (ACKD), dan *chronic kidney disease* (CKD) yang telah terdiagnosis oleh dokter. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSUP Sanglah pada 1 Mei 2021 hingga 31 Agustus 2021 dengan data rekam medis yang lengkap, sedangkan kriteria eksklusinya adalah pasien yang masih tergolong ke dalam kriteria *suspect* dan *probable* COVID-19.

Analisis univariat dilakukan untuk mengidentifikasi karakteristik dasar pasien, meliputi persebaran sosiodemografis, komorbid, dan tingkat keparahan dari COVID-19. Analisis Mann-Whitney dilakukan untuk mengetahui perbedaan pada hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien yang diklasifikasikan berdasarkan komorbid penyakit ginjal. Selanjutnya, dilakukan analisis bivariat dengan uji *chi-square* untuk mengetahui hubungan antara penyakit ginjal terhadap luaran pada pasien COVID-19 yang meliputi kejadian sepsis, mortalitas, penggunaan ventilator, dan tingkat keparahan dari COVID-19. Kemudian dilakukan analisis regresi logistik pada variabel dengan nilai $p < 0,25$. Variabel dengan nilai $p < 0,05$ dianggap memiliki nilai signifikansi yang bermakna pada penelitian ini. Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian RSUP Sanglah.

HASIL

Terdapat 248 pasien yang terlibat dalam penelitian ini. Sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki ($n=130$; 52,4%) dengan median usia adalah 59 (rentang 20–92) tahun. Sebagian besar pasien tergolong ke dalam tipe COVID-19 berat ($n=162$; 65,3%). Terdapat 77 pasien yang memiliki komorbid penyakit ginjal, dengan penyakit ginjal yang paling banyak dijumpai adalah *acute on chronic kidney disease* (ACKD) ($n=33$; 42,8%). Komorbid lainnya yang banyak dijumpai pada pasien adalah diabetes melitus tipe 2 dan penyakit jantung. Karakteristik subjek selengkapnya dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Perbedaan hasil pemeriksaan laboratorium pada

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek (N=248)

Luaran	N (%)
Jenis kelamin laki-laki	130 (52,4)
Keluhan utama	
Sesak napas	194 (78,2)
Batuk	26 (10,5)
Demam	12 (4,8)
Lemas	7 (2,8)
Penurunan kesadaran	9 (3,6)
Tingkat keparahan COVID-19 berat	162 (65,3)
Komorbidity penyakit ginjal	77 (31,0)
Acute kidney injury	17 (22,1)
Acute on chronic kidney disease	33 (42,8)
Chronic kidney disease	27 (35,1)
Menggunakan ventilator	38 (15,3)
Meninggal	69 (27,8)

pasien yang diklasifikasikan berdasarkan insiden komorbid penyakit ginjal ditunjukkan pada **Tabel 2**. Terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar hemoglobin (11,3 vs. 13,5 g/dL; $p<0,001$), *blood urea nitrogen* (BUN) (47,4 vs. 13,69 mg/dL; $p<0,001$), kreatinin serum (2,5 vs. 0,8 mg/dL; $p<0,001$), dan prokalsitonin (0,9 vs. 0,19 ng/mL; $p<0,001$) pada pasien dengan komorbid penyakit ginjal.

Tabel 3 menunjukkan hasil analisis *chi-square* mengenai hubungan penyakit ginjal terhadap luaran pada pasien dengan COVID-19. Kejadian sepsis (PR=2,587; IK95% 1,750-3,824; $p<0,001$), mortalitas (PR=1,696; IK95% 1,114-2,583; $p=0,018$) dan COVID-19 derajat berat

(PR=1,513; IK 95% 1,077-2,342; $p=0,040$) berhubungan secara signifikan dengan penyakit ginjal pada pasien COVID-19. Selanjutnya **Tabel 4** menunjukkan hasil analisis regresi dengan variabel yang diinklusi pada analisis regresi logistik adalah variabel dengan nilai $p<0,25$. Terdapat hubungan yang signifikan pada kejadian sepsis (PR=4,318; IK95% 1,767-10,553; $p<0,001$) dan mortalitas (PR=1,413; IK 95% 1,664-3,005; $p=0,045$) terhadap penyakit ginjal pada pasien COVID-19.

DISKUSI

Pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit lain memiliki risiko yang tinggi untuk mengalami kondisi yang lebih berat.⁵ Pada beberapa penelitian, komorbiditas penyakit ginjal cukup sering dikaitkan dengan luaran COVID-19 yang berat. Studi meta-analisis oleh Henry, dkk.⁶ menjelaskan bahwa terdapat kondisi pro-inflamasi, serta perubahan respons imun bawaan dan adaptif yang terkait dengan penyakit ginjal kronik. Perubahan respons imun ini meningkatkan kerentanan terhadap semua kondisi infeksi. Temuan tersebut juga menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan kadar kreatinin serum awal yang tinggi lebih mungkin untuk dirawat di unit perawatan intensif dan menjalani ventilasi mekanis, karena adanya penyakit ginjal saat masuk rawat merupakan risiko yang lebih tinggi untuk prognosis yang lebih buruk. Penelitian Cheng, dkk.² menemukan bahwa 43,9% pasien yang dirawat mengalami proteinuria dan 26,7% mengalami

Tabel 2. Perbedaan hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien COVID-19 berdasarkan komorbid penyakit ginjal

Variabel	Total pasien (N=248), median (rentang)	Dengan komorbid penyakit ginjal (N=77), median (rentang)	Tanpa komorbid penyakit ginjal (N=171), median (rentang)	Nilai p
WBC (x103/uL)	9,61 (0,17-44,60)	10,00 (1,94-36,14)	9,50 (0,17-44,66)	0,416
Hemoglobin (g/dL)	12,99 (3,20-22,90)	11,30 (3,20-17,22)	13,50 (6,60-22,90)	<0,001*
Netrofil (x103/uL)	8,25 (0,02-91,20)	8,65 (1,21-82,00)	8,07 (0,02-91,20)	0,393
Limfosit (x103/uL)	1,14 (0,09-29,30)	0,99 (0,14-14,30)	1,20 (0,09-29,30)	0,127
Platelet (x103/uL)	239,90 (3,41-739,00)	222,50 (49,00-582,00)	252,00 (3,41-739,00)	0,208
Monosit (x103/uL)	0,60 (0,01-11,62)	0,60 (0,10-2,05)	0,59 (0,01-11,62)	0,455
Gula darah sewaktu (mg/dL)	114,00 (37,00-1293,00)	112,00 (45,00-1293,00)	115,00 (37,00-800,00)	0,913
Hematokrit (%)	39,50 (10,40-71,60)	35,00 (10,40-51,95)	40,20 (20,80-71,60)	<0,001*
Serum kreatinin (mg/dL)	0,93 (0,25-22,7)	2,50 (0,4-22,7)	0,80 (0,25-19,0)	<0,001*
BUN (mg/dL)	18,54 (3,42-205,39)	47,4 (8,91-205,39)	13,69 (3,42-180,33)	<0,001*
CRP (mg/dL)	55,50 (0,30-379,22)	56,00 (0,66-339,44)	55,00 (0,30-379,22)	0,854
Prokalsitonin (ng/mL)	0,30 (0,02-289,43)	0,90 (0,05-139,60)	0,19 (0,02-289,43)	<0,001*
pH	7,43 (5,00-7,61)	7,42 (5,00-7,61)	7,43 (5,00-7,56)	0,222
PO ₂ (mmHg)	83,00(26,00-222,00)	86,00(26,00-222,00)	82,00(31,00-215,40)	0,129
PCO ₂ (mmHg)	36,00 (11,80-112,00)	31,00 (18,00-112,00)	37,40 (11,90-109,00)	<0,001*
SGOT (U/L)	42,10 (10,00-2.536,90)	46,40 (10,00-2.536,90)	40,20 (12,30-189,50)	0,572
SGPT (U/L)	30,36 (5,00-1.081,10)	28,01 (5,26-1.081,10)	30,61 (5,00-271,29)	0,496

*=Signifikan secara statistik (p -value <0,05). WBC: white blood cells; BUN: blood urea nitrogen; CRP: C-reactive protein; SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT: serum glutamic pyruvic transaminase

Tabel 3. Analisis bivariat chi-square hubungan penyakit ginjal terhadap luaran pada pasien COVID-19

Variabel	PR (IK95%)	Nilai p
Penggunaan ventilator	0,778 (0,391-1,549)	0,459
Sepsis	2,587 (1,750-3,824)	<0,001*
Tipe COVID-19 berat	1,513 (1,077-2,342)	0,040*
Mortalitas	1,696 (1,114-2,583)	0,018*

*=Signifikan secara statistik (nilai p <0,05)

Tabel 4. Analisis multivariat regresi logistik hubungan penyakit ginjal terhadap luaran pada pasien COVID-19

Variabel	PR (IK95%)	Nilai p
Sepsis	4,318 (1,767-10,533)	<0,001
Mortalitas	1,413 (1,664-3,005)	0,045*
Tipe COVID-19 berat	1,129 (0,585-2,179)	0,718

*=Signifikan secara statistik (nilai p <0,05)

hematuria. Kadar kreatinin serum dan nitrogen urea darah (BUN) meningkat sekitar 14,4% dan 13,1%. Perkiraan laju filtrasi glomerulus <60 mL/menit per 1,73 m² ditemukan pada 13,1% pasien. Lebih lanjut lagi, adanya proteinuria dikaitkan dengan 4 hingga 11 kali lipat peningkatan risiko kematian di rumah sakit dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa kerusakan ginjal, sedangkan hematuria meningkatkan risiko kematian sebanyak 12 kali. Gagliardi, dkk.⁷ juga menyatakan bahwa pasien dengan peningkatan kadar kreatinin serum awal menunjukkan perubahan jumlah leukosit dengan peningkatan jumlah absolut leukosit dan penurunan jumlah limfosit dan trombosit. Abnormalitas jalur koagulasi, yang meliputi *activated partial thromboplastin time* yang berkepanjangan dan D-dimer yang lebih tinggi, lebih sering terjadi pada pasien dengan peningkatan kadar kreatinin serum. Tingkat pasien dengan peningkatan prokalsitonin, kadar plasma aspartat aminotransferase dan LDH juga lebih tinggi pada pasien dengan penyakit ginjal kronik dibandingkan dengan mereka dengan fungsi ginjal normal. Insiden kematian di rumah sakit pada pasien dengan penyakit ginjal kronik ditemukan secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada pasien dengan kadar kreatinin serum awal yang normal.

Penelitian retrospektif oleh McAdams, dkk.⁸ mengungkapkan adanya gangguan hematologi yang menimbulkan kondisi anemia pada pasien COVID-19 dalam perawatan. Anemia umumnya dapat memperburuk penyakit pernafasan dan berkaitan dengan tingkat keparahan COVID-19. Anemia pada COVID-19 dengan penyakit ginjal disebabkan oleh kehilangan darah dari pengambilan sampel berulang, dialisis, prosedur invasif, peradangan, defisiensi eritropoetin, dan disfungsi ginjal. COVID-19 menyebabkan rilis sitokin secara intens yang dapat menyebabkan inflamasi tidak terkontrol kemudian

terjadi modifikasi struktur dan fungsional pada eritrosit.⁹ Penelitian meta-analisis terhadap studi penyakit ginjal kronik dan akut pada pasien COVID-19 mengungkapkan hasil yang sejalan dengan penelitian ini, yaitu terdapat peningkatan BUN pada analisis kimia darah. Penelitian tersebut lebih lanjut mengungkapkan BUN meningkat lebih tinggi pada pasien kritis daripada pasien bergejala berat.¹⁰ Pasien COVID-19 dengan penyakit ginjal akut diketahui memiliki *kidney marker* (kreatinin) lebih tinggi pada saat masuk rumah sakit.¹¹ Pasien dengan penyakit ginjal memiliki insiden komplikasi yang lebih tinggi, salah satunya mungkin disebabkan oleh inflamasi persisten yang ditandai dengan peningkatan prokalsitonin.¹² Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan Wang, dkk.¹³ yang mana peningkatan prokalsitonin juga terjadi pada pasien COVID-19 dengan penyakit ginjal yang menjalani hemodialisis.

Hasil dalam penelitian ini menunjukkan bahwa prevalensi pasien COVID-19 dengan komorbiditas ginjal memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa komorbiditas ginjal (PR=1,413; IK 95% 1,664-3,005; p=0,045). Hakami, dkk.¹⁴ menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit ginjal meningkatkan risiko mortalitas dan luaran klinis yang buruk (3,6-6,8 kali lebih buruk). Studi meta-analisis oleh Cai, dkk.¹⁵ menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbiditas berupa penyakit ginjal kronik memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi sebesar 5,81 kali, dengan kelompok usia pasien <70 tahun akan memiliki risiko lebih besar, yaitu 8,69 kali. Penelitian oleh Gibertoni, dkk.¹⁶ menunjukkan bahwa *crude mortality rate* pada pasien COVID-19 dengan penyakit ginjal kronik cukup tinggi, yaitu sebesar 44,6% dibandingkan dengan tanpa penyakit ginjal kronik sebesar 4,7%. Abdelaziz¹⁷ mendeskripsikan bahwa penyakit ginjal akut juga dapat berperan dalam mortalitas pasien COVID-19 dengan persentase kejadian mencapai 31%.

Hubungan antara komorbiditas penyakit ginjal dengan keparahan klinis COVID-19 berkaitan dengan patogenesis gangguan ginjal pada wabah SARS sebelumnya dalam konteks kegagalan multiorgan. Mekanisme yang mendasari adalah efek sitopatik langsung pada jaringan ginjal, yang ditunjukkan dengan didaptkannya RNA virus dari sampel urin. Efek sitopatik langsung COVID-19 pada ginjal sekarang lebih jelas, karena telah ditunjukkan bahwa ada ekspresi berlebih dari reseptor *Angiotensin Receptor Converting Enzyme* (ACE)-2 dan protein lonjakan pembelahan pada podosit dan sel tubulus proksimal. Bukti eksperimental ini sangat penting dan dapat menjelaskan kondisi proteinuria pada pasien dengan COVID-19.^{18,19}

Bukti patologis penting dilaporkan oleh Diao, dkk.¹⁸ yang berhasil mengkonfirmasi visualisasi partikel virus SARS-CoV-2 dalam sel tubulus ginjal dari biopsi ginjal postmortem. Perbedaan tropisme ginjal antara SARS-CoV dan SARS-CoV-2 dapat dikaitkan dengan afinitas terhadap reseptor ACE-2 di ginjal. Selain itu, pasien penyakit ginjal kronik menunjukkan kadar sitokin proinflamasi yang lebih tinggi. Hal ini berhubungan dengan peningkatan stres oksidatif yang meningkatkan respons inflamasi. Terdapat bukti bahwa pada pasien COVID-19 dengan gejala berat mengalami peningkatan kadar sitokin inflamasi. Sitokin tersebut memiliki peranan dalam terjadinya sepsis pada COVID-19, yang secara langsung juga berinteraksi dengan sel ginjal dan menginduksi terjadinya disfungsi endotel dan tubulus ginjal. *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α dapat terikat dengan reseptor sel tubular sehingga memicu terjadinya jalur apoptosis. Studi lain juga menemukan bahwa terdapat peningkatan dari IL-6 pada pasien COVID-19 kritis.¹⁹ Kerusakan sistem kekebalan yang dihasilkan dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi bakteri dan virus. Hal ini dipikirkan merupakan faktor utama peningkatan risiko peradangan paru dan memicu kegagalan multiorgan, sehingga meningkatkan risiko mortalitas.^{20,21}

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan. Di antara keterbatasan tersebut yaitu hanya menggunakan sampel dari satu pusat pelayanan kesehatan sehingga belum dapat mewakili suatu populasi secara kuat. Selain itu, studi ini merupakan studi potong lintang sehingga tidak dapat menilai prognosis jangka panjang pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit ginjal.

SIMPULAN

Penyakit ginjal berhubungan secara signifikan terhadap kejadian sepsis dan mortalitas pada pasien COVID-19. Intervensi dan penatalaksanaan yang tepat terhadap penyakit ginjal dapat mencegah mortalitas dan morbiditas pada pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Gok M, Cetinkaya H, Kandemir T, Karahan E, Tuncer İB, Bukrek C, Sahin G. Chronic kidney disease predicts poor outcomes of COVID-19 patients. *Int Urol Nephrol*. 2021;53(9):1891-8.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38.
- Parra-Bracamonte GM, Parra-Bracamonte FE, Lopez-Villalobos N, Lara-Rivera AL. Chronic kidney disease is a very significant comorbidity for high risk of death in patients with COVID-19 in Mexico. *Nephrology (Carlton)*. 2021;26(3):248-51.
- Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, Odabas AR, Altiparmak MR, Aydin Z, et al. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from

- Turkey. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(12):2083-95.
- Osibogun A, Balogun M, Abayomi A, Idris J, Kuyinu Y, Odukoya O, et al. Outcomes of COVID-19 patients with comorbidities in southwest Nigeria. *PloS one*. 2021;16(3):1-12.
- Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(6):1193-4.
- Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the kidney: from epidemiology to clinical practice. *J Clin Med*. 2020;9(8):1-29.
- McAdams M, Ostrosky-Frid M, Hedayati S. Effect of COVID-19 on kidney disease incidence and management. *Kidney360*. 2021;2:141-53.
- Almeida DC, Franco MD, Dos Santos DP, Santos MC, Maltoni IS, Mascotte F, et al. Acute kidney injury: Incidence, risk factors, and outcomes in severe COVID-19 patients. *PloS one*. 2021;16(5):1-17.
- Liu Y, Zhang Z, Pan X, Xing G, Zhang Y, Liu Z, et al. The chronic kidney disease and acute kidney injury involvement in COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(1):1-13.
- Arikan H, Ozturk S, Tokgoz B, Dursun B, Seyahi N, Trabulus S, et al. Characteristics and outcomes of acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients: a multicenter study by the Turkish Society of Nephrology. *PLoS ONE*. 2021;16(8):1-25.
- Chen K, Lei Y, He Y, Xiao F, Yu Y, Lai X, et al. Clinical outcomes of hospitalized COVID-19 patients with renal injury: a multi-hospital observational study from Wuhan. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-12.
- Wang R, He H, Liao C, Hu F, Hu C, Zhang J, et al. Clinical outcomes of hemodialysis patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and impact of proactive chest computed tomography scans. *Clin Kidney J*. 2020;13(3):328-33.
- Hakami A, Badedi M, Elsidid M, Nadeem M, Altherwi N, Rayani R, et al. Clinical characteristics and early outcomes of hospitalized COVID-19 patients with end-stage kidney disease in Saudi Arabia. *Int J Gen Med*. 2021;14:4837-45.
- Cai R, Zhang J, Zhu Y, Liu L, Liu Y, He Q. Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2021;53(8):1623-9.
- Gibbertoni D, Reno C, Rucci P, Fantini M P, Buscaroli A, Mosconi G, et al. COVID-19 incidence and mortality in non-dialysis chronic kidney disease patients. *PloS one*. 2021;16(7):1-11.
- Abdelaziz T. Kidney diseases and COVID-19 pandemic—A review article. *Maced J Med Sci*. 2020;8(1):103-7.
- Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Nat Commun*. 2021;12(1):1-9.
- Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1339-48.
- Betjes MG. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(5):255-65.
- Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, Vachharajani T, Vachharajani VT, Augustine J, et al. COVID-19 and the kidney. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(10):619-31.

3-31-2022

Abnormal Liver Function in Predicting COVID-19 Patients' Prognosis

Sakinah Rahma Sari

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Juferdy Kurniawan

*Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta, juferdy.k@gmail.com*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Sari, Sakinah Rahma and Kurniawan, Juferdy (2022) "Abnormal Liver Function in Predicting COVID-19 Patients' Prognosis," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 1, Article 5.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i1.624

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss1/5>

This Evidence-based Case Report is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Pengaruh Gangguan Fungsi Hepar terhadap Prognosis Pasien COVID-19

Abnormal Liver Function in Predicting COVID-19 Patients' Prognosis

Sakinah Rahma Sari¹, Juferdy Kurniawan²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Juferdy Kurniawan. Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jln. Diponegoro no. 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: juferdy.k@gmail.com

ABSTRAK

Meskipun cukup banyak ditemukan peningkatan enzim hati pada pasien COVID-19, namun pengaruh peningkatan penanda fungsi hepar yang abnormal terhadap prognosis pasien COVID-19 masih belum diketahui dengan pasti. Laporan kasus berbasis bukti ini disusun untuk mengetahui pengaruh fungsi hati abnormal pada pasien COVID-19 melalui penelusuran literatur pada tiga database, yaitu PubMed, Scopus, dan Proquest pada tanggal 16-17 Agustus 2021. Hasil penelusuran kemudian diseleksi melalui skrining judul dan abstrak, eliminasi duplikasi, dan penerapan kriteria eligibilitas. Artikel yang terpilih kemudian ditelaah menggunakan *Centre of Evidence Based Medicine (CEBM)*, *University of Oxford*. Meskipun beberapa studi melaporkan tidak ada perbedaan signifikan antara fungsi hati abnormal dan fungsi hati normal dalam prognosis pasien COVID-19, mayoritas studi menyatakan fungsi hati abnormal meningkatkan risiko prognosis buruk pada pasien COVID-19. Berdasarkan studi dengan tingkat kepercayaan tertinggi, didapatkan pasien dengan peningkatan kadar serum *glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)* dan serum *glutamic pyruvic transaminase (SGPT)* berisiko terjadinya prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien dengan kadar SGOT dan SGPT normal [OR 2,98 (IK 95% 2,35-3,77); $p < 0,001$] dan OR 1,73 (IK 95% 1,32-2,27; $p < 0,001$]. Berdasarkan 34 studi yang telah ditelaah, dapat disimpulkan bahwa fungsi hati abnormal dapat menyebabkan prognosis yang lebih buruk pada pasien COVID-19 sehingga pasien COVID-19 dengan fungsi hati abnormal memerlukan pengawasan yang lebih ketat.

Kata Kunci: COVID-19, fungsi hati abnormal, prognosis

ABSTRACT

Despite of the high prevalence of liver enzyme elevation in COVID-19 patients, its effect on predicting COVID-19 patients' prognosis was still debatable. This evidence-based case report aims to evaluate the effect of abnormal liver function in the prognosis of COVID-19 patients. Literature searching was performed on August 16-17 2021 using 3 databases: PubMed, Scopus, and Proquest. The articles selected by title/abstract screening, duplication elimination, and applying eligibility criteria were then appraised using *Centre of Evidence Based Medicine (CEBM)*, *University of Oxford*. Some of the studies reported there were no significant difference in the prognosis of COVID-19 patient with and without abnormal liver function. However, most of the studies reported abnormal liver function as an independent poor prognosis predictor in COVID-19 patients. Based on the study with the highest level of evidence, the elevation of AST and ALT increase the risk of poor prognosis in COVID-19 patients [OR 2.98 (95% CI 2.35-3.77), $p < 0.0001$] and OR 1.73 (95% CI 1.32-2.27, $p < 0.001$]. Based on the 34 studies appraised, we conclude that abnormal liver function will increase the risk of poor prognosis in COVID-19 patients. Thus, careful monitoring must be done in COVID-19 patients with abnormal liver function.

Keywords: Abnormal liver function, COVID-19, prognosis

PENDAHULUAN

Coronavirus disease-19 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-Cov-2. Pasien COVID-19 akan mengalami gejala infeksi saluran napas yang bervariasi, baik berupa gejala ringan (81%), sedang (14%), maupun berat (5%). Total kasus kumulatif COVID-19 di dunia mencapai 217 juta kasus dengan peningkatan kasus sebanyak 100 juta dalam waktu 6 bulan. Di Indonesia, per tanggal 30 Agustus 2021, dilaporkan sebanyak 4.079.267 kasus terkonfirmasi positif COVID-19 dengan mortalitas sebesar 132.491. Perkembangan penyakit dan kematian pada COVID-19 dihubungkan dengan berbagai faktor, seperti usia lanjut, komorbiditas, inflamasi yang abnormal, serta peningkatan *biomarker* kerusakan organ.¹⁻⁴

Peningkatan *biomarker* fungsi hepar dijumpai pada beberapa pasien COVID-19. Terdapat sekitar 46% pasien COVID-19 yang datang dengan peningkatan *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) dan 35% pasien dengan peningkatan *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT).⁵ Peningkatan bilirubin total dan *gamma-glutamyl transferase* (GGT) juga dilaporkan pada beberapa kasus meskipun jarang ditemukan. Meskipun cukup banyak ditemui, pengaruh peningkatan *biomarker* fungsi hepar yang abnormal terhadap prognosis pasien COVID-19 masih belum diketahui dengan pasti. Oleh karena itu, pada laporan kasus berbasis bukti ini akan dibahas mengenai fungsi hepar yang abnormal pada pasien COVID-19 dan pengaruhnya terhadap prognosis pasien COVID-19.

ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita usia 46 tahun datang dengan demam disertai batuk dan sesak napas sejak 2 hari sebelum dibawa ke rumah sakit. Suhu pasien 39°C, saturasi oksigen 90%, frekuensi nadi 112 kali/menit, frekuensi napas 28 kali/menit. Hasil foto toraks didapatkan gambaran kondolidasi perifer bilateral. Dilakukan pemeriksaan swab

PCR COVID-19 dan pasien terkonfirmasi positif COVID-19. Pada hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan CRP 44 mg/l, SGOT 90 IU/L, dan SGPT 120 IU/L. Keluarga pasien menanyakan terkait kemungkinan sembuh dan probabilitas kematian dari pasien.

METODE

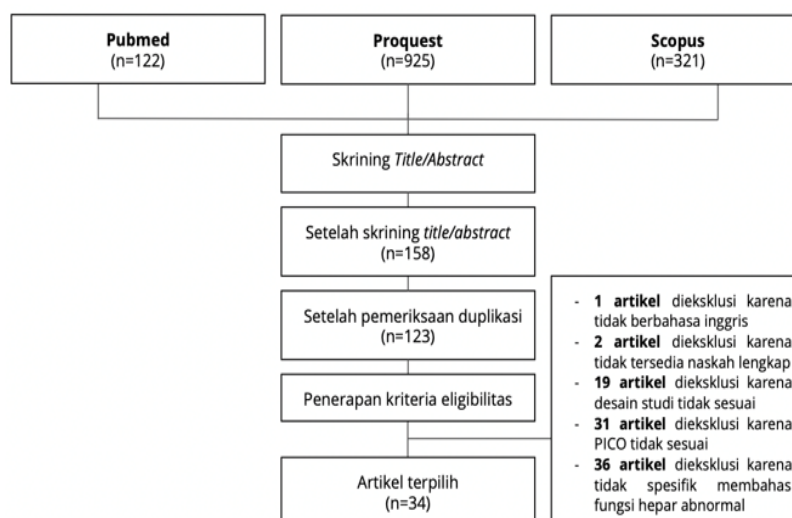
Dilakukan pencarian literatur pada tanggal 16-17 Agustus 2021 menggunakan tiga *database*, yaitu Pubmed, Scopus, dan Proquest. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci “COVID-19”, “abnormal liver function”, dan “prognosis” serta sinonim dari ketiga kata kunci tersebut dengan Boolean operator “OR” dan “AND”. Strategi pencarian terlampir pada **Tabel 1**.

Artikel yang diinklusi pada laporan kasus berbasis bukti ini adalah studi dengan desain *systematic review*, meta-analisis, dan kohort yang dipublikasikan pada tahun 2020-2021. Populasi yang diambil adalah pasien COVID-19 derajat ringan, sedang, dan berat. Fungsi hepar abnormal yang termasuk dalam artikel ini adalah peningkatan kadar SGOT, SGPT, GGT, bilirubin, dan kadar albumin abnormal. Baik pasien dengan penyakit hati sebelumnya maupun pasien yang sebelumnya tidak memiliki riwayat penyakit hati diinklusi pada laporan kasus berbasis bukti ini. Luaran yang dinilai adalah mortalitas dan penggunaan ventilasi mekanik invasif. Sedangkan, kriteria eksklusi pada laporan kasus berbasis bukti ini adalah studi dengan desain kasus kontrol dan *case series*, artikel yang tidak spesifik membahas mengenai fungsi hepar, artikel dengan bahasa selain bahasa Inggris, serta artikel tanpa naskah lengkap.

Ditemukan sebanyak 1.368 artikel pada pencarian, yaitu 122 artikel pada Pubmed, 925 artikel pada Proquest, dan 321 artikel pada Scopus. Setelah itu dilakukan skrining *title/abstract*, pemeriksaan duplikasi, pembacaan naskah lengkap, dan dilakukan penerapan kriteria eligibilitas. Alur strategi penelusuran dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Tabel 1. Strategi pencarian literatur

Pangkalan data	Search query	Hasil
PubMed	(((((COVID-19[MeSH Terms]) OR (COVID-19[MeSH Terms])) OR (novel corona virus[MeSH Terms])) OR (sars-cov-2[MeSH Terms])) OR (wuhan corona virus[MeSH Terms])) OR (2019-ncov[MeSH Terms])) AND (((((((elevated liver enzymes[MeSH Terms]) OR (elevated bilirubin[MeSH Terms])) OR (elevated AST[MeSH Terms])) OR (elevated ALT[MeSH Terms])) OR (liver function abnormalities[MeSH Terms])) OR (liver function disorder[MeSH Terms])) OR (abnormal liver function[MeSH Terms])) AND prognosis	122
Proquest	(ti(COVID-19) OR ab(COVID-19) OR (novel corona virus)) AND (ti(Abnormal Liver Function) OR ab(Abnormal Liver Function) OR (Elevated Liver Enzyme) OR (Elevated Bilirubin) OR (Elevated AST) OR (Elevated ALT)) AND (ti(Mortality) OR ab(Mortality) OR ti(Prognosis) OR ab(Prognosis))	925
Scopus	TITLE-ABS-KEY ((((((covid-19) OR (corona AND virus AND disease)) OR (novel AND corona AND virus)) OR (sars-cov-2)) OR (wuhan AND corona AND virus)) OR (2019-ncov)) AND ((((((elevated AND liver AND enzymes) OR (elevated AND bilirubin)) OR (elevated AND ast)) OR (elevated AND alt)) OR (liver AND function AND abnormalities)) OR (liver AND function AND disorder)) OR (abnormal AND liver AND function))) AND ((prognosis) OR (mortality) OR (clinical AND improvement) OR (invasive AND mechanic AND ventilation)) AND (LIMIT-TO (OA , "all")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j"))	321



Gambar 1. Diagram alur strategi penelusuran

HASIL

Terdapat 3 literatur dengan desain *systematic review* dan *meta-analysis* dan 31 studi dengan desain kohort yang digunakan pada laporan kasus berbasis bukti ini. Karakteristik setiap studi dapat dilihat di **Tabel 2**. Telaah kritis untuk studi yang digunakan pada laporan kasus berbasis bukti ini menggunakan instrumen telaah kritis oleh *Centre of Evidence Based Medicine (CEBM)*, *University of Oxford* untuk *systematic review* dan *meta-analisis*, serta studi prognosis. Telaah validitas untuk studi *systematic review* dan kohort dapat dilihat pada Tabel 3 dan 4, telaah kepentingan studi-studi tersebut dapat dilihat pada Tabel 5 dan 6. Sedangkan, tabel 7 menampilkan telaah *applicability* atau kegunaan studi *systematic review* dan kohort yang ditemukan.

DISKUSI

Enzim hati yang digunakan pada studi yang diinklusi bervariasi. Terdapat 23 studi yang menggunakan nilai SGOT dan SGPT sebagai variabel. Ketiga *systematic review* yang diinklusi pada laporan ini adalah studi Sharma, dkk.⁶, Del Zompo, dkk.⁷, dan Wu, dkk.⁹ menunjukkan peningkatan SGOT dan SGPT pada pasien COVID-19 yang menandakan prognosis yang lebih buruk. Peningkatan SGOT dapat disebabkan oleh adanya trauma pada otot. Studi Del Zompo, dkk.⁷ yang melibatkan 20.724 pasien dari 36 studi yang diinklusi menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil pasien (2,1%) yang mengalami trauma pada otot sehingga peningkatan SGOT tetap dapat digunakan sebagai faktor prognostik pasien COVID-19. Kelemahan dari studi Del Zompo, dkk.⁷ adalah didapatkannya heterogenitas yang tinggi yang diduga disebabkan oleh perbedaan definisi COVID-19 pada masing-masing studi, serta adanya

perbedaan presentasi klinis awal pasien. Sedangkan, keterbatasan studi Wu, dkk.⁸ adalah heterogenitas yang tinggi dan meskipun telah dilakukan analisis subgrup, sumber dari heterogenitas belum dapat ditemukan. Selain itu, waktu *follow up* antarstudi juga berbeda dan semua studi berasal dari China, sehingga studi Wu, dkk.⁸ ini mungkin hanya relevan untuk populasi dari Asia.

Beberapa Studi kohort menggunakan nilai SGOT dan SGPT dalam menentukan prognosis pasien COVID-19.^{2,9-11,13,16,18,20-22,24,25,29-31,35,36,38} Mayoritas studi menunjukkan peningkatan nilai SGOT dan SGPT dapat memperkirakan prognosis yang buruk pada pasien COVID-19. Studi Mendizabal, dkk.⁹ yang merupakan studi dengan desain kohort prospektif menunjukkan bahwa baik pasien dengan maupun tanpa penyakit hati sebelumnya yang mengalami peningkatan nilai SGOT dan/atau SGPT, memiliki risiko kematian lebih tinggi. Terdapat beberapa studi yang menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada mortalitas pasien COVID-19 baik pada pasien dengan maupun tanpa peningkatan SGOT dan/atau SGPT.^{10,16,29,35,36}

Studi Weber, dkk.¹⁰ dilakukan dengan desain kohort prospektif. Namun, studi ini hanya dilakukan pada pasien yang dirujuk atau dibawa ke rumah sakit peneliti sehingga terdapat kemungkinan adanya bias yang mana sebagian besar pasien yang dianalisis adalah pasien COVID-19 derajat berat. Studi oleh Sikkema, dkk.¹⁶ dilakukan dengan desain kohort retrospektif. Keterbatasan pada studi tersebut adalah definisi *liver injury* yang tidak spesifik dan indeks massa tubuh pasien COVID-19 yang mayoritas lebih tinggi dibandingkan dengan indeks massa tubuh populasi normal. Dengan demikian, perlu dicurigai adanya MAFLD pada pasien dengan peningkatan enzim hati, namun terkait status MAFLD pada pasien yang diinklusi tidak diketahui.

Keterbatasan pada studi Li, dkk.²⁹ adalah desain studi yang merupakan kohort retrospektif sehingga bias tidak dapat dikontrol. Selain itu, jumlah pasien yang digunakan pada studi tersebut tidak cukup banyak, yaitu hanya mencakup 80 orang. Seperti studi Li, dkk.²⁹, studi Abe, dkk.³⁶ juga tidak melibatkan banyak pasien sehingga kekuatan statistik dari studi tersebut kurang kuat. Studi Ramachandran, dkk.³⁵ dilakukan secara retrospektif dan melaporkan tidak terdapat perbedaan signifikan pada mortalitas, namun terdapat peningkatan risiko penggunaan ventilasi mekanik invasif pada pasien dengan peningkatan SGOT dan/atau SGPT.

Selain peningkatan nilai SGOT atau SGPT, rasio SGOT/SGPT juga dapat digunakan sebagai penentu prognosis pasien COVID-19. Terdapat dua studi yang menggunakan peningkatan rasio SGOT/SGPT sebagai intervensi. Studi Qin, dkk.²⁶ menggunakan rasio SGOT/SGPT >1,38 sebagai penentu mortalitas pasien COVID-19 sedangkan studi Zinellu, dkk.²⁷ menggunakan rasio SGOT/SGPT >1,63 sebagai penentu mortalitas pasien COVID-19. Kedua studi menunjukkan peningkatan rasio SGOT/SGPT meningkatkan risiko mortalitas pada pasien COVID-19. Pada studi Zinellu, dkk.²⁶, penilaian SGOT dan SGPT dilakukan sebelum pasien diberikan terapi COVID-19 sehingga kemungkinan adanya peningkatan enzim hati akibat pemberian obat dapat dieksklusi. Pada studi Qin, dkk.²⁶ didapatkan rasio SGOT/SGPT mengalami penurunan seiring perawatan pada beberapa pasien dan dihubungkan dengan prognosis yang lebih baik.²⁶

Selain SGOT dan SGPT, beberapa studi menilai *biomarker* hati lainnya seperti albumin, prealbumin, dan bilirubin. Studi Kheir, dkk.¹⁰, Huang, dkk.³⁷, dan Bannaga, dkk.³⁹ menggunakan pasien dengan hipoalbuminemia sebagai kelompok intervensi. Ketiga studi menunjukkan hasil yang selaras, yaitu hipoalbuminemia akan meningkatkan risiko kematian pada pasien COVID-19. Ketiga studi tersebut merupakan studi kohort retrospektif sehingga terdapat risiko bias dalam seleksi pasien. Studi Li, dkk.²⁰ menggunakan prealbumin sebagai intervensi dan didapatkan nilai prealbumin <200 mg/L meningkatkan mortalitas pasien COVID-19. Selain albumin dan prealbumin, beberapa studi menggunakan peningkatan bilirubin sebagai intervensi.^{7,10,13,20,26,34} Enam studi tersebut selaras menyebutkan peningkatan bilirubin dapat meningkatkan mortalitas pasien COVID-19.

Terdapat 8 studi yang membahas mengenai penyakit hati dan perannya dalam menentukan prognosis pasien COVID-19. Studi oleh Sharma, dkk.⁶, Garrido, dkk.¹², Frager, dkk.¹⁴, dan Galiero, dkk.³² menggunakan penyakit hati kronik sebagai intervensi yang diteliti. Studi Sharma,

dkk.⁶, Garrido, dkk.¹², dan Frager, dkk.¹⁴ menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada mortalitas pasien dengan dan tanpa penyakit hati kronik. Keterbatasan dari ketiga studi tersebut adalah jumlah pasien penyakit hati kronik yang tidak banyak, adanya perbedaan definisi penyakit hati kronik pada berbagai studi yang diinklusi, dan adanya kemungkinan pasien dengan penyakit hati kronik yang tidak sengaja tereksklusi. Berbeda dengan ketiga studi sebelumnya, studi Galiero, dkk.³² yang merupakan studi kohort retrospektif menunjukkan penyakit hati kronik merupakan faktor prognostik mortalitas pada pasien COVID-19 dengan peningkatan risiko mortalitas sebesar 5,8 kali. Pada studi tersebut, pasien dengan penyakit hati kronik yang meninggal mayoritas termasuk dalam kriteria *Child Pugh* B dan C, sedangkan pasien dengan penyakit hati kronik yang sembuh mayoritas termasuk dalam kriteria *Child Pugh* A.

Terdapat dua studi yang menggunakan sirosis hepatitis secara spesifik sebagai kelompok intervensi. Pada kedua studi tersebut didapatkan sirosis hepatitis meningkatkan mortalitas pasien COVID-19 secara signifikan.^{28,33} Studi oleh Campos-Murguia, dkk.¹⁷ menggunakan MAFLD dan fibrosis hati sebagai intervensi yang diteliti. Pada studi tersebut didapatkan pasien dengan fibrosis hati memiliki risiko penggunaan ventilasi mekanik dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa fibrosis hati. Keterbatasan studi Campos-Murguia, dkk.¹⁷ yaitu diagnosis steatosis hati yang digunakan adalah dengan *CT scan* dan *scoring* fibrosis yang bukan merupakan standar baku. Sedangkan, Cerbu, dkk.¹⁹ menggunakan pasien dengan hepatitis C aktif sebagai kelompok intervensi. Pada studi tersebut didapatkan infeksi aktif hepatitis C meningkatkan risiko penggunaan ventilasi mekanik dan mortalitas pada pasien COVID-19. Keterbatasan pada studi Cerbu, dkk.¹⁹ adalah jumlah pasien 126 dan studi dilakukan secara retrospektif sehingga terdapat banyak faktor risiko yang tidak dapat dikendalikan.

Perbedaan hasil yang diperoleh dari studi-studi ini dapat disebabkan oleh adanya perbedaan definisi dari peningkatan SGOT dan/atau SGPT serta perbedaan jumlah pasien yang diinklusi. Mayoritas studi yang ada adalah studi dengan desain kohort retrospektif, sehingga kemungkinan terjadi bias pada seleksi pasien sangat tinggi. Selain itu, derajat keparahan COVID-19 pada setiap pasien berbeda pada saat awal dibawa ke rumah sakit. Meskipun terdapat perbedaan hasil, mayoritas studi yang memiliki kekuatan statistika lebih besar dan tingkat kepercayaan yang lebih tinggi menyatakan bahwa fungsi hati abnormal secara umum dapat meningkatkan mortalitas dan penggunaan ventilasi mekanik pada pasien COVID-19. Oleh karena itu,

pemberian terapi segera dan perawatan yang lebih ketat pada pasien COVID-19 dengan fungsi hati abnormal perlu untuk dilakukan.

SIMPULAN

Berdasarkan 34 studi yang telah ditelaah, fungsi hati abnormal dapat menyebabkan prognosis yang lebih buruk pada pasien COVID-19 sehingga pasien COVID-19 dengan fungsi hati abnormal memerlukan pengawasan yang lebih ketat.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. Update on coronavirus disease in Indonesia. Geneva: World Health Organization; 2021.
- World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Center for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; 2021.
- Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct;50(10):e13362.
- Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, Moshage H, Fantin A, Farinati F, et al. Abnormal liver function tests in patients with COVID-19: relevance and potential pathogenesis. *Hepatology*. 2020;72(5):1864-72.
- Sharma A, Jaiswal P, Kerakhan Y, Saravanan L, Murtaza Z, Zergham M, et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients – A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2021;23C:100365.
- Delzompo F, Siena MD, Ianiro G, Gasbarrini A, Pompili M, Ponziani FR. Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:13072-88.
- Wu Y, Li H, Guo X, Yoshida EM, Mendes-Sanchez N, Sandri GB. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2020;72(5):1864-72.
- Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, Anders M, Silveyra MD, Torre A, et al. Prospective Latin American cohort evaluating outcomes of patients with COVID-19 and abnormal liver tests on admission. *Ann Hepatol*. 2021;21:100298.
- Weber S, Hellmuth JC, Scherer C, Muenchhoff M, Mayerle J, Gerbes AL. Liver function test abnormalities at hospital admission are associated with severe course of SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study. *Gut*. 2021;70(10):1925-32.
- Shen JX, Zhuang ZH, Zhang QX, Huang JF, Chen GP, Fang YY, et al. Risk factors and prognosis in patients with COVID-19 and liver injury: a retrospective analysis. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:629-37.
- Garrido M, Guedes TP, Silva JA, Falcao D, Novo I, Archer S, et al. Impact of liver test abnormalities and chronic liver disease on the clinical outcomes of patients hospitalized with covid-19. *GE Port J Gastroenterol*. 2021;28:253-64.
- Xu W, Huang C, Fei L, Li Q, Chen L. Dynamic changes in liver function tests and their correlation with illness severity and mortality in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Interv Aging*. 2021;16:675-85.
- Frager SZ, Szymanski J, Schwartz JM, Massoumi HS, Kinkhabwala M, Wolkoff A. Hepatic predictors of mortality in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: role of initial aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase and preexisting cirrhosis. *Hepatology*. 2021;72(5):1864-72.
- Khair M, Saleem F, Wang C, Mann A, Chua J. Higher albumin levels on admission predict better prognosis in patients with confirmed COVID-19. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0248358.
- Sikkema BJB, Sint Nicolaas JJ, van Wijngaarden PP. No association between COVID-19 related liver injury and the course of disease: a retrospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(1):68-71.
- Campos-Murguía A, Román-Calleja BM, Toledo-Coronado IV, González-Regueiro JA, Solís-Ortega AA, Kúsupas-Delint D, et al. Liver fibrosis in patients with metabolic associated fatty liver disease is a risk factor for adverse outcomes in COVID-19. *Dig Liver Dis*. 2021;53(5):525-33.
- Lu Y, Zhao X, Wang Y, Zhu J, Ma C, Feng X, et al. Abnormal liver function tests were associated with adverse clinical outcomes: an observational cohort study of 2,912 patients with covid-19. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:639855.
- Cerbu B, Pantea S, Bratosin F, Vidican I, Turaiche M, Frent S, et al. Liver impairment and hematological changes in patients with chronic hepatitis C and COVID-19: A retrospective study after one year of pandemic. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):597.
- Ding ZY, Li GX, Chen L, Shu C, Song J, Wang W, et al. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2021;74(6):1295-302.
- Song JE, Kang MK, Lee YR, Lee CH, Park JG, Kweon YO, et al. Multicenter analysis of clinical features and prognosis of covid-19 patients with hepatic impairment. *Gut Liver*. 2021;15(4):606-15.
- Yadlapati S, Lo KB, DeJoy R, Gul F, Peterson E, Bhargava R, et al. Prevailing patterns of liver enzymes in patients with COVID-19 infection and association with clinical outcomes. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(2):224-8.
- Taramasso L, Vena A, Bovis F, Fortunato F, Mora S, Dentone C, et al. Higher mortality and intensive care unit admissions in covid-19 patients with liver enzyme elevations. *Microorganisms*. 2020;8(12):2010.
- Chen LY, Chu HK, Bai T, Tu SJ, Wei Y, Li ZL, et al. Liver damage at admission is an independent prognostic factor for COVID-19. *J Dig Dis*. 2020;21:9:512-8.
- Mishra K, Naffouj S, Gorgis S, Ibrahim H, Gill S, Fadel R, et al. Liver injury as a surrogate for inflammation and predictor of outcomes in COVID-19. *Hepatology*. 2021;72(5):1864-72.
- Qin C, Wei Y, Lyu X, Zhao B, Feng Y, Li T, et al. High aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio on admission as risk factor for poor prognosis in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2020;10:16496.
- Zinellu A, Arru F, DeVito A, Sassu A, Valdes G, Scano V, et al. The De Ritis ratio as prognostic biomarker of in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Eur J Clin Invest*. 2020;51(1):e13427.
- Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, Zheng MH, Ji D, Abd-El Salam S, Hwang J, et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatology*. 2020;72(5):1864-72.
- Li T, Guo Y, Zhuang X, Huang L, Zhang X, Wei F, et al. Abnormal liver-related biomarkers in COVID-19 patients and the role of prealbumin. *Saudi J Gastroenterol*. 2020;26(5):272-8.
- Medetalibeyoglu A, Catma Y, Senkal N, Ormeci A, Cavus B, Kose M, et al. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. *Ann Hepatol*. 2020;19(6):614-21.
- Chen LY, Chu HK, Bai T, Tu SJ, Wei Y, Li ZL, et al. Liver damage at admission is an independent prognostic factor for COVID-19. *J Dig Dis*. 2020;21(9):512-8.
- Galiero R, Pafundi PC, Simeon V, Rinaldi L, Perrella A, Vetrano E, et al. Impact of chronic liver disease upon admission on COVID-19 in-hospital mortality: findings from COVOCA study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243700.
- Lee YR, Kang MK, Song JE, Kim HJ, Kweon YO, Tak WY, et al. Clinical outcomes of coronavirus disease 2019 in patients with pre-existing liver diseases: A multicenter study in South Korea. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(4):562-76.
- Liu Z, Li J, Long W, Zeng W, Gao R, Zeng G, et al. Bilirubin levels as potential indicators of disease severity in Coronavirus disease patients: a retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:598870.
- Ramachandran P, Perisetti A, Gajendran M, Chakraborti A, Narh JT, Goyal H. Increased serum aminotransferase activity and clinical outcomes in coronavirus disease 2019. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10(6):533-9.
- Abe K, Yamamoto T, Matsumoto K, Kikuchi K, Miura R, Tachizawa N,

- et al. Clinical features and liver injury in patients with covid-19 in the Japanese population. *Intern Med.* 2020;59(19):2353-8.
37. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol.* 2020;92(10):2152-8.
38. Chaibi S, Boussier J, Hajj WE, Abitbol Y, Taieb S, Horaist C, et al. Liver function test abnormalities are associated with a poorer prognosis in Covid-19 patients: results of a French cohort. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(5):101556.
39. Bannaga AS, Tabuso M, Farrugia A, Chandrapalan S, Somal K, Lim VK, et al. C-reactive protein and albumin association with mortality of hospitalised SARS-CoV-2 patients: a tertiary hospital experience. *Clin Med (Lond).* 2020;20(5):463-7.

Tabel 2. Karakteristik studi

Penulis	Desain studi	Populasi pasien	Intervensi	Perbandingan	Luaran
Sharma, dkk. ⁶	<i>Systematic review</i> dan meta-analisis (24 studi)	12.882	Pasien dengan penyakit hati kronik, <i>acute liver injury</i> , peningkatan SGOT, atau peningkatan SGPT	Pasien tanpa penyakit hati kronik, <i>acute liver injury</i> , peningkatan SGOT, atau peningkatan SGPT	Prognosis pasien
Del Zompo, dkk. ⁷	<i>Systematic review</i> dan meta-analisis (36 studi)	20.724	Pemeriksaan enzim hepar abnormal	Pemeriksaan enzim hepar normal	Mortalitas
Wu, dkk. ⁸	<i>Systematic review</i> dan meta-analisis (45 studi)	7.228	Pemeriksaan enzim hepar abnormal (SGOT, SGPT, ALP, GGT, bilirubin total, albumin)	Pemeriksaan enzim hepar normal	Penggunaan ventilasi mekanik invasif, mortalitas
Mendizabal, dkk. ⁹	prospektif	1.611	Fungsi hepar abnormal	Fungsi hepar normal	Mortalitas
Weber, dkk. ¹⁰	prospektif	217	Fungsi hepar abnormal	Fungsi hepar normal	Mortalitas
Shen, dkk. ¹¹	retrospektif	356	<i>Liver injury</i>	Tanpa <i>liver injury</i>	Mortalitas
Garrido, dkk. ¹²	retrospektif	317	Penyakit hati kronik atau fungsi hepar abnormal	Tanpa penyakit hati kronik dan fungsi hepar normal	Mortalitas
Xu, dkk. ¹³	retrospektif	1003	Pemeriksaan enzim hepar abnormal	Pemeriksaan enzim hepar normal	Mortalitas
Frager, dkk. ¹⁴	retrospektif	3.352	Penyakit hati	Tanpa penyakit hati	Mortalitas
Kheir, dkk. ¹⁵	retrospektif	181	Albumin normal,	Hipoalbuminemia	Mortalitas
Sikkema, dkk. ¹⁶	retrospektif	382	Pasien dengan <i>liver injury</i>	Pasien tanpa <i>liver injury</i>	Mortalitas
Campos-Murguia, dkk. ¹⁷	retrospektif	432	Pasien dengan metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) dan fibrosis hati	Pasien tanpa MAFLD dan fibrosis hati	Penggunaan ventilasi mekanik invasif, mortalitas
Lv, dkk. ¹⁸	retrospektif	1.414	Pemeriksaan fungsi hepar abnormal	Pemeriksaan fungsi hepar normal	Penggunaan ventilasi mekanik invasif, mortalitas
Cerbu, dkk. ¹⁹	retrospektif	126	Terinfeksi aktif Hepatitis C	Tidak terinfeksi aktif Hepatitis C	Penggunaan ventilasi mekanik invasif, mortalitas
Ding, dkk. ²⁰	retrospektif	2.073	Fungsi hepar abnormal	Fungsi hepar normal	Mortalitas
Song, dkk. ²¹	retrospektif	874	Fungsi hepar abnormal	Fungsi hepar normal	Mortalitas
Yaldapati, dkk. ²²	retrospektif	200	Fungsi hepar abnormal	Fungsi hepar normal	Penggunaan intubasi, mortalitas
Taramasso, dkk. ²³	retrospektif	799	Peningkatan enzim hepar derajat 2 atau lebih	Tanpa peningkatan enzim hepar atau peningkatan enzim hepar derajat 1	Perawatan di ICU, mortalitas
Chen, dkk. ²⁴	retrospektif	502	Fungsi hepar abnormal	Fungsi hepar normal	Mortalitas
Mishra, dkk. ²⁵	retrospektif	348	<i>Liver injury</i> (SGOT >35 IU/L, SGPT >52 IU/L)	Tanpa <i>liver injury</i>	Mortalitas
Qin, dkk. ²⁶	retrospektif	555	Pemeriksaan enzim hepar abnormal	Pemeriksaan enzim hepar normal	Mortalitas
Zinellu, dkk. ²⁷	retrospektif	105	Peningkatan rasio SGOT/SGPT	Rasio SGOT/SGPT normal	Mortalitas
Sarin, dkk. ²⁸	retrospektif	228	Pasien dengan sirosis hepatitis	Pasien tanpa sirosis hepatitis	Mortalitas
Li, dkk. ²⁹	retrospektif	80	Pemeriksaan enzim hepar abnormal	Pemeriksaan enzim hepar normal	Mortalitas
Medetalibeyoglu, dkk. ³⁰	retrospektif	554	Peningkatan SGOT atau SGPT	Kadar SGOT atau SGPT normal	Mortalitas
Chen, dkk. ³¹	retrospektif	502	Pemeriksaan fungsi hepar abnormal	Pemeriksaan fungsi hepar normal	Mortalitas
Galiero, dkk. ³²	retrospektif	618	Pasien dengan penyakit hati kronik	Pasien tanpa penyakit hati kronik	Mortalitas
Lee, dkk. ³³	retrospektif	1.005	Pasien dengan sirosis hepatitis	Pasien tanpa sirosis hepatitis	Mortalitas
Liu, dkk. ³⁴	retrospektif	1.788	Peningkatan kadar bilirubin	Kadar bilirubin normal	Mortalitas
Ramachandran, dkk. ³⁵	retrospektif	145	Peningkatan kadar aminotransferase	Kadar aminotransferase normal	Penggunaan ventilasi mekanik invasif, mortalitas
Abe, dkk. ³⁶	retrospektif	22	<i>Liver injury</i>	Tanpa <i>liver injury</i>	Mortalitas
Huang, dkk. ³⁷	retrospektif	299	Hipoalbuminemia	Kadar albumin normal	Mortalitas
Chaibi, dkk. ³⁸	prospektif	281	Peningkatan SGOT dan SGPT	Nilai SGOT dan SGPT normal	Mortalitas
Bannaga, dkk. ³⁹	retrospektif	321	Hipoalbuminemia	Kadar albumin normal	Mortalitas

Tabel 3. Telaah validitas *systematic review*

Studi	Apakah PICO yang digunakan pada studi <i>systematic review</i> tersebut?	F - Apakah studi yang relevan dan penting tidak ada yang terlewat?	A – Apakah kriteria yang digunakan untuk menyeleksi artikel sesuai?	A – Apakah studi yang diinklusi valid?	T – Apakah didapatkan hasil yang seragam dari satu studi ke studi lain?
Sharma, dkk. ⁶	P: Pasien COVID-19 I: Pasien dengan peningkatan enzim hati, penyakit hati kronik, dan jejas hati akut C: Pasien tanpa peningkatan enzim hati, penyakit hati kronik, dan jejas hati akut O: Prognosis buruk (dirawat di ICU, menggunakan ventilasi mekanik invasif, saturasi oksigen <90%, dan atau mortalitas)	Ya	Ya	Ya	Ya
Delzompo, dkk. ⁷	P: Pasien COVID-19 I: Penyakit hati kronik sebelumnya, fungsi hati abnormal C: Tanpa penyakit hati kronik sebelumnya, fungsi hati normal O: Mortalitas	Ya	Ya	Ya	Tidak
Wu, dkk. ⁸	P: Pasien COVID-19 I: Fungsi hepar abnormal C: Fungsi hepar normal O: Mortalitas, perawatan di ICU, penggunaan ventilasi mekanik invasif	Ya	Ya	Ya	Tidak

Tabel 4. Telaah validitas studi kohort

Studi	Apakah ada sampel pasien yang dikumpulkan di satu titik penyakit yang sama yang representatif?	Apakah <i>follow-up</i> pasien dilakukan sudah cukup lama?	Apakah luaran yang dinilai dilakukan secara objektif dengan metode <i>blinding</i> ?	Jika subgrup dengan prognosis yang berbeda ditemukan, apakah dilakukan penyesuaian terhadap faktor prognostik yang penting?
Mendizabal, dkk. ⁹	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Weber, dkk. ¹⁰	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Shen, dkk. ¹¹	Ya	Ya	Tidak Jelas	Ya
Garrido, dkk. ¹²	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Xu, dkk. ¹³	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Frager, dkk. ¹⁴	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Kheir, dkk. ¹⁵	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Sikkema, dkk. ¹⁶	Ya	Ya	Tidak jelas	Tidak
Campos-Murgaia, dkk. ¹⁷	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Lv, dkk. ¹⁸	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Cerbu, dkk. ¹⁹	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Ding, dkk. ²⁰	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Song, dkk. ²¹	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Yaldapati, dkk. ²²	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Taramasso, dkk. ²³	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Chen, dkk. ²⁴	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Mishra, dkk. ²⁵	Ya	Tidak	Tidak jelas	Ya
Qin, dkk. ²⁶	Tidak	Ya	Tidak jelas	Ya
Zinellu, dkk. ²⁷	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Sarin, dkk. ²⁸	Ya	Ya	Tidak jelas	Tidak
Li, dkk. ²⁹	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Medetalibeyoglu, dkk. ³⁰	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Tidak
Chen, dkk. ³¹	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Galiero, dkk. ³²	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Lee, dkk. ³³	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya

Tabel 4. (Lanjutan)

Studi	Apakah ada sampel pasien yang dikumpulkan di satu titik penyakit yang sama yang representatif?	Apakah <i>follow-up</i> pasien dilakukan sudah cukup lama?	Apakah luaran yang dinilai dilakukan secara objektif dengan metode <i>blinding</i> ?	Jika subgrup dengan prognosis yang berbeda ditemukan, apakah dilakukan penyesuaian terhadap faktor prognostik yang penting?
Liu, dkk. ³⁴	Ya	Ya	Tidak Jelas	Ya
Ramachandran, dkk. ³⁵	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Abe, dkk. ³⁶	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Tidak
Huang, dkk. ³⁷	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Chaibi, dkk. ³⁸	Ya	Ya	Tidak Jelas	Ya
Bannaga, dkk. ³⁹	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya

Tabel 5. Telaah kepentingan *systematic review*

Studi	Hasil
Sharma, dkk. ⁶	Tidak terdapat perbedaan prognosis yang signifikan antara pasien dengan penyakit hati kronik dan pasien tanpa penyakit hati kronik (OR 0,96 [IK 95% 0,71–1,29, p=0,78]). Pasien dengan <i>acute liver injury</i> memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan dengan pasien tanpa <i>acute liver injury</i> (OR 1,68 [IK 95% 1,04–2,70, p=0,03]). Pasien dengan peningkatan kadar SGOT dan SGPT berisiko terjadinya prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien tanpa peningkatan kadar SGOT atau SGPT [(OR 2,98 [IK 95% 2,35–3,77, p<0,001]) dan (OR 1,73 [IK 95% 1,32–2,27, p<0,001])]. Studi yang digunakan pada <i>systematic review</i> ini memiliki hasil yang homogen.
Del Zompo, dkk. ⁷	Fungsi hati abnormal memengaruhi mortalitas (SGOT OR 1,48 [IK 95% 1,12–1,96], SGPT OR 4,39 [IK 95% 2,68–7,18], bilirubin total OR 7,75 [IK 95% 2,28–26,40]). Namun, heterogenitas antarstudi tinggi.
Wu, dkk. ⁸	Pasien dengan kadar enzim hepar abnormal memiliki risiko mortalitas lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan kadar enzim hepar normal (RR 1,34 [IK 95% 1,02–1,77, p=0,04]). Pasien dengan nilai SGOT dan SGPT abnormal memiliki risiko mengalami prognosis buruk (mendapatkan ventilasi mekanik invasif atau kematian) lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan nilai SGOT dan SGPT normal [(RR 1,96 [IK 95% 1,54–2,49, p<0,001]) dan (RR 2,30 [IK 95% 1,81–2,92, p<0,001])]. Studi yang digunakan pada <i>systematic review</i> ini memiliki heterogenitas yang tinggi.

Tabel 6. Telaah kepentingan studi kohort

Studi	Seberapa besar kemungkinan hasil yang didapatkan dari waktu ke waktu?	Seberapa presisi estimasi prognosis pada studi tersebut?
Mendizabal, dkk. ⁹	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 1,4 [IK 95% 1,06–1,9, P=0,02]).
Weber, dkk. ¹⁰	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (OR 4,56 [IK 95% 1,21–17,39]).
Shen, dkk. ¹¹	Kemampuan bertahan hidup pasien dengan fungsi hati abnormal lebih buruk dibandingkan pasien dengan fungsi hati normal (p<0,001).	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (HR 1,002 [IK 95% 1,001–1,003, p<0,001]).
Garrido, dkk. ¹²	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Xu, dkk. ¹³	Peningkatan SGOT, SGPT, dan bilirubin total lebih dari 2 kali di atas batas normal memiliki total kumulasi kematian lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol baik pada hari ke-20, ke-40, maupun ke-60.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (HR 7,0 [IK 95% 1,61–31,4, p<0,001]) untuk SGPT, (HR 34,7 [IK 95% 7,8–155,3, p<0,001]) untuk SGOT, dan (HR 54,6 [IK 95% 6,6–453,8, p<0,001]) untuk bilirubin total.
Frager, dkk. ¹⁴	Total kumulatif kematian pada pasien dengan sirosis dalam 60 hari sejak dirawat lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa sirosis.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (HR 1,67 [IK 95% 1,09–2,55, P=0,019]).
Kheir, dkk. ¹⁵	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (aRR 0,65 [IK 95% 0,52–0,80, p <0,001]).
Sikkema, dkk. ¹⁶	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Campos-Murgaia, dkk. ¹⁷	Probabilitas bertahan hidup pasien dengan MAFLD lebih buruk dibandingkan pasien tanpa MAFLD, namun dimulai pada hari ke-20 probabilitas hidup keduanya sama. Probabilitas bertahan hidup pasien dengan fibrosis lebih buruk dibandingkan pasien tanpa fibrosis hingga hari ke-25.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 2,59 [IK 95% 1,18–5,66]) untuk MAFLD dan (HR 2,33 [IK 95% 1,07–5,25]) untuk fibrosis hati.
Lv, dkk. ¹⁸	Total kumulatif kematian pasien dengan fungsi hati abnormal lebih tinggi dibandingkan pasien dengan fungsi hati normal bahkan hingga hari ke-35.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (aHR 3,66 [IK 95% 1,64–8,19, p=0,002]).
Cerbu, dkk. ¹⁹	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Ding, dkk. ²⁰	Tidak ada perbedaan prognosis pada pasien dengan maupun tanpa hepatitis B.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (HR 1,87 [IK 95% 1,23–2,85, p=0,003]).
Song, dkk. ²¹	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Yaldapati, dkk. ²²	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 1,03 [IK 95% 1,01–1,05, P=0,035]).

Tabel 6. (Lanjutan)

Studi	Seberapa besar kemungkinan hasil yang didapatkan dari waktu ke waktu?	Seberapa presisi estimasi prognosis pada studi tersebut?
Taramasso, dkk. ²³	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (aHR 1,46 [IK 95% 1,14-1,88]).
Chen, dkk. ²⁴	Kemampuan bertahan hidup pada hari ke-15 dan ke-30 untuk pasien tanpa <i>liver injury</i> adalah 91,8% dan 91% sedangkan pada pasien dengan <i>liver injury</i> derajat 1 adalah 81,8% dan 74,1% serta 73% dan 63,7% pada pasien dengan <i>liver injury</i> derajat 2.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Mishra, dkk. ²⁵	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 1,011 [IK 95% 1,003-1,018]).
Qin, dkk. ²⁶	Kemampuan bertahan hidup pasien dengan rasio SGOT/SGPT lebih dari atau sama dengan 1,38 lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan rasio SGOT/SGPT <1,38 baik pada hari ke-20, ke-40, maupun ke-60.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 3,62 [IK 95% 2,35-5,57, p<0,001]).
Zinellu, dkk. ²⁷	Pasien dengan rasio De Ritis lebih dari atau sama dengan 1.63 memiliki tingkat kematian lebih tinggi dibandingkan pasien lainnya baik pada hari ke-20, ke-40, dan ke-60.	Interval kepercayaan pada studi ini cukup sempit sehingga hasil estimasi prognosis dianggap cukup presisi (HR 3,6 [IK 95% 1,43-9,08, p=0,014]).
Sarin, dkk. ²⁸	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi [OR = 11,3 (1,5–288,1), p = 0,008].
Li, dkk. ²⁹	Tingkat mortalitas pasien dengan prealbumin <200 mg/L lebih tinggi dibandingkan pasien lainnya baik pada hari ke-10 maupun pada hari ke-50.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (HR 0,986 [IK 95% 0,975-0,997]).
Medetalibeyoglu, dkk. ³⁰	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR, dan interval kepercayaan.
Chen, dkk. ³¹	Pasien dengan <i>liver injury</i> derajat 1 memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan pasien tanpa <i>liver injury</i> namun lebih baik dibandingkan pasien dengan <i>liver injury</i> derajat 2.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (HR 1,377 [IK 95% 1,000-1,896]).
Galiero, dkk. ³²	Pasien dengan penyakit hati kronik memiliki insidensi kumulatif kematian lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa penyakit hati kronik pada hari ke-20 dan ke-60.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (OR 5,88 [IK 95% 2,39–14,46, p<0,001]).
Lee, dkk. ³³	Probabilitas bertahan hidup pasien dengan sirosis lebih buruk dibandingkan pasien tanpa sirosis pada hari ke-20 dan hari ke-60.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (HR 2,86 [IK 95% 1,04–9,30, P=0,042]).
Liu, dkk. ³⁴	Kemampuan bertahan hidup pasien dengan peningkatan bilirubin total lebih buruk dibandingkan pasien tanpa peningkatan bilirubin total bahkan hingga hari ke-60.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (HR 9,45 [IK 95% 2,21-40,47]).
Ramachandran, dkk. ³⁵	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Abe, dkk. ³⁶	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Huang, dkk. ³⁷	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (OR 6,394 [IK 95% 1,315-31,092]).
Chaibi, dkk. ³⁸	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 2,63 [IK 95% 1,36-5,10, p=0,03]).
Bannaga, dkk. ³⁹	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 0,45 [IK 95% 0,21–0,93]).

Tabel 7. Telaah *applicability*

Studi	Apakah pasien saya sangat berbeda dengan pasien pada studi?	Akanbukti ini memberikan dampak yang penting dalam bagaimana kesimpulan yang akan saya beritahukan kepada pasien?
Mendizabal, dkk. ⁹	Tidak jelas	Ya
Weber, dkk. ¹⁰	Tidak jelas	Tidak
Shen, dkk. ¹¹	Tidak jelas	Ya
Garrido, dkk. ¹²	Tidak	Ya
Xu, dkk. ¹³	Tidak	Ya
Frager, dkk. ¹⁴	Tidak jelas	Tidak
Kheir, dkk. ¹⁵	Tidak jelas	Tidak
Sikkema, dkk. ¹⁶	Tidak jelas	Tidak
Campos-Murgaia, dkk. ¹⁷	Tidak jelas	Tidak
Lv, dkk. ¹⁸	Tidak	Ya
Cerbu, dkk. ¹⁹	Tidak jelas	Tidak
Ding, dkk. ²⁰	Tidak	Ya
Song, dkk. ²¹	Tidak	Ya

Tabel 7. (Lanjutan)

Studi	Apakah pasien saya sangat berbeda dengan pasien pada studi?	Akankah bukti ini memberikan dampak yang penting dalam bagaimana kesimpulan yang akan saya beritahukan kepada pasien?
Yaldapati, dkk. ²²	Tidak	Ya
Taramasso, dkk. ²³	Tidak	Ya
Chen, dkk. ²⁴	Tidak	Ya
Mishra, dkk. ²⁵	Tidak	Ya
Qin, dkk. ²⁶	Tidak	Ya
Zinellu, dkk. ²⁷	Tidak	Ya
Sarin, dkk. ²⁸	Tidak jelas	Tidak
Li, dkk. ²⁹	Tidak	Tidak
Medetalibeyoglu, dkk. ³⁰	Tidak	Ya
Chen, dkk. ³¹	Tidak	Ya
Galiero, dkk. ³²	Tidak jelas	Tidak
Lee, dkk. ³³	Tidak jelas	Tidak
Liu, dkk. ³⁴	Tidak jelas	Tidak
Ramachandran, dkk. ³⁵	Tidak	Tidak
Abe, dkk. ³⁶	Tidak	Tidak
Huang, dkk. ³⁷	Tidak jelas	Tidak
Chaibi, dkk. ³⁸	Tidak	Ya
Bannaga, dkk. ³⁹	Tidak jelas	Tidak

3-31-2022

Pain Management in Advanced Hepatocellular Carcinoma:A Case Study

Fita Fitrianti

Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Hamzah Shatri

Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, hshatri@yahoo.com

Edward Faisal

Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Rud Putranto

Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Ratih Arianita Agung

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

See next page for additional authors

Recommended Citation

Fitrianti, Fita; Shatri, Hamzah; Faisal, Edward; Putranto, Rud; Agung, Ratih Arianita; Nainggolan, Leonard; Kalista, Kemal Fariz; and Irawan, Cophiadi (2022) "Pain Management in Advanced Hepatocellular Carcinoma:A Case Study," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 1, Article 6.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i1.509

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss1/6>

This Case Report is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Pain Management in Advanced Hepatocellular Carcinoma:A Case Study

Authors

Fita Fitrianti, Hamzah Shatri, Edward Faisal, Rud Putranto, Ratih Arianita Agung, Leonard Nainggolan, Kemal Fariz Kalista, and Cophiadi Irawan

Manajemen Nyeri pada Karsinoma Hepatoseluler Stadium Lanjut: Sebuah Studi Kasus

Pain Management in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Case Study

Fita Fitrianti¹, Hamzah Shatri², Edward Faisal², Rudi Putranto², Ratih Arianita Agung¹, Leonard Nainggolan³, Kemal Fariz Kalista⁴, Cophiadi Irawan⁵

¹Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁴Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁵Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Hamzah Shatri, Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Diponegoro no. 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: hshatri@yahoo.com/psikosomatik@yahoo.com

ABSTRAK

Karsinoma hepatoseluler (KHS) merupakan tumor primer hepar yang paling sering terjadi dari seluruh tipe kanker hati, serta menduduki peringkat ke-5 kanker tersering di dunia dan ke-3 kanker penyebab kematian terbanyak di dunia. Nyeri merupakan masalah yang seringkali dialami pasien dengan KHS yang mana dapat memberikan pengaruh terhadap penurunan kualitas hidup pasien. Selanjutnya, pasien dengan KHS sering muncul dengan keadaan sirosis, sehingga penatalaksanaan terkait nyeri menjadi suatu tantangan klinis bagi klinisi. Artikel ini membahas mengenai kasus seorang laki-laki berusia 26 tahun dengan keluhan nyeri perut bagian kanan atas sejak empat bulan lalu disertai dengan penurunan berat badan. Hasil pemeriksaan menunjukkan serologis hepatitis B positif dengan peningkatan *alfa fetoprotein* (AFP). *Computed tomography* (CT) scan abdomen dan biopsi hati menyokong karsinoma hepatoseluler, disertai penyebaran ke paru. Pasien kemudian didiagnosis dengan karsinoma hepatoseluler stadium lanjut. Pasien masuk rumah sakit dengan penurunan kesadaran akibat hipoglikemia. Namun, dikarenakan keluhan nyeri perutnya, pasien kemudian mendapatkan terapi analgesik opioid berupa *morphine intermediate release* (MIR). Dengan pemberian opioid yang hati-hati serta terukur dan terkendali baik, keluhan pasien akibat nyeri keganasan dapat dikontrol dengan memadai, sehingga mampu meningkatkan kualitas hidup pasien.

Kata Kunci: Analgesik, karsinoma hepatoseluler, nyeri, opioid

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC), the most common primary liver malignancy is the fifth most common cancer and the third most frequent cause of cancer related death globally. Pain comprises one the most common symptoms of HCC and may have severely negative effects on patient's quality life. Furthermore, patients with HCC often presented with a cirrhosis, so to control pain in this patient poses a clinical challenge. This case report discuss about a young 26-years-old male patient who presented with a four-month history of right upper quadrant abdominal pain and weight loss. HbsAg positive and serum alpha-fetoprotein level was high. Computed tomography (CT) and liver biopsy confirmed the presence of primary hepatocellular carcinoma, with lung metastatic from the radiologic x-ray. Patient came with a loss of consciousness due to hypoglycemia. During hospitalization, patient complaint of abdominal pain and was given morphine intermediate release (MIR) to control the pain. By administering measurable and well-controlled opioids, the patient's suffering can be reduced, thus improving the patient's quality of life.

Keywords: Analgetics, hepatocellular carcinoma, opioid, pain

PENDAHULUAN

Karsinoma hepatoseluler (KSH) merupakan tumor primer hati yang paling sering ditemui. Sebanyak 80% kanker hati disebabkan oleh KHS. KHS termasuk lima besar kanker tersering dan tiga besar kanker dengan tingkat kematian tertinggi.¹ Di Indonesia, karsinoma hepatoseluler termasuk dalam 10 besar penyakit kanker terbanyak dengan prevalensi lebih sering terjadi pada laki-laki dibanding perempuan.

Pasien yang didiagnosis dengan KHS stadium lanjut, memiliki penyakit hati komorbid, atau menerima terapi *loco-regional* tertentu mungkin mengalami penurunan dalam kualitas hidup terkait kesehatan.² Berdasarkan beberapa studi, pasien dengan KHS mengungkapkan keluhan berupa rasa lelah, nyeri, diare, kelainan kulit, dan berkurangnya nafsu makan menjadi faktor kunci yang dapat memengaruhi kualitas hidup. Nyeri merupakan keluhan tersering yang dialami oleh pasien KHS yang telah lama menjadi perhatian yang signifikan bagi pasien dan juga klinisi. Nyeri dapat bermanifestasi sebagai nyeri perut, nyeri tulang akibat metastasis, atau dalam beberapa kasus nyeri terkait dengan LRT.^{3,4} Lebih dari 80% pasien yang mengalami KHS memiliki penyakit hati atau sirosis yang mendasarinya sehingga hal ini menjadi tantangan khusus dalam manajemen nyeri.

Gangguan fungsi hati harus diperhitungkan dalam pemberian obat nyeri karena sebagian besar analgesik tradisional dimetabolisme di hati. Oleh karena itu, pemberian analgesik baik dalam dosis normal dan/atau frekuensi normal dapat mencetuskan efek samping negatif seperti ensefalopati hati.⁵ Kontrol nyeri berbasis prosedur, terutama untuk pasien yang bermetastasis di luar hati juga telah dieksplorasi.^{7-9,11,13-14}

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa pasien KHS dengan rasa sakit memiliki keluaran yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang tidak mengeluhkan nyeri.¹⁰ Pemahaman yang lebih menyeluruh tentang rasa sakit yang disebabkan oleh KHS dan metode yang tepat untuk mengobatinya tidak hanya akan meningkatkan kualitas hidup namun juga prognosis pasien.

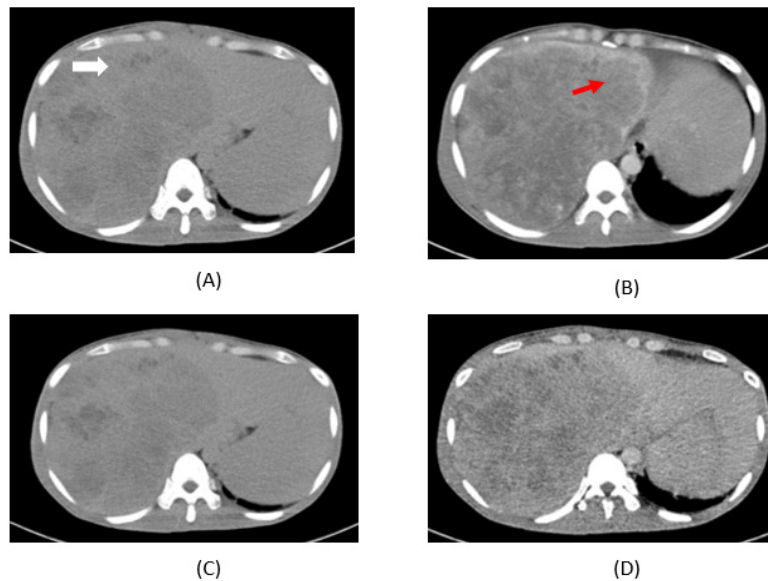
ILUSTRASI KASUS

Pasien laki-laki usia 26 tahun, masuk dengan keluhan penurunan kesadaran yang memberat sejak satu hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien awalnya mengeluhkan nyeri perut kanan atas disertai penurunan berat badan sebanyak 10 kg sejak empat bulan sebelum masuk rumah sakit. Terdapat nyeri perut kanan atas seperti ditusuk-tusuk, tidak ada penjaran nyeri. Pada penilaian

menggunakan *visual analog scale* (VAS) didapatkan nilai 8. Pasien kemudian berobat ke puskesmas dan dari hasil ultrasonografi (USG) abdomen menunjukkan adanya benjolan di hati. Pasien selanjutnya meneruskan pengobatan di poliklinik hepatologi dan berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan peningkatan alfa-fetoprotein (AFP) 243 ng/ml dan hepatitis B positif. Dari hasil *computed tomography* (CT) scan abdomen 3 fase memperlihatkan gambaran massa padat segmen V, VI, VII dan VIII hepar dengan ukuran terbesar 26,1 cm dengan asites dan thrombus di vena porta komunis dan vena porta intrahepatik kanan disertai limfadenopati paraorta dan splenomegali (**Gambar 1**). Pasien kemudian menjalani biopsi hati dan hasil menunjukkan histologik sesuai dengan gambaran karsinoma sel hati fibrolamellar.

Pasien didiagnosis dengan karsinoma hepatoseluler *Barcelona clinic liver cancer* stadium D (BCLC-D) dan mendapatkan terapi rutin berupa tablet Morfin Sulfat yaitu 2 x 15 mg per oral, sirup laktulosa 3 x 15 ml per oral, furosemide 1 x 40 mg per oral, dan spironolactone 1 x 100 mg per oral. Sejak seminggu sebelum masuk rumah sakit pasien mengalami penurunan nafsu makan, yaitu asupan makan hanya 2-3 sendok makan. Mata dan kulit tampak makin kuning. Buang air besar berwarna kecoklatan disertai buang air kecil seperti teh. Satu hari sebelum masuk rumah sakit terdapat nyeri perut kanan hilang timbul disertai lemas memberat, gangguan tidur, linglung, dan sulit diajak berkomunikasi. Karena kesadaran yang makin menurun dan pasien sulit dibangunkan, maka pasien dibawa ke instalasi gawat darurat rumah sakit.

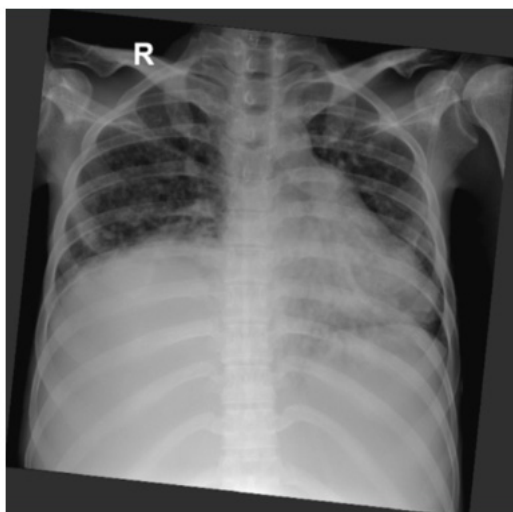
Pada pemeriksaan fisik awal didapatkan kesadaran somnolen dan hemodinamik stabil. Konjungtiva pucat disertai sklera ikterik, abdomen tampak buncit disertai venektasi, caput medusae, asites, hepatosplenomegali dengan massa berbenjol pada area abdomen kanan atas (area hepar), serta edema pitting pretibial. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hipoglikemi glukosa darah sewaktu 53 mg/dL, anemia, peningkatan enzim transaminase, yaitu *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGOT) 234 µ/L, *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGPT) 67 µ/L, dan hiperbilirubinemia dengan bilirubin total 10,14 µmol/L, bilirubin direk 7,25 µmol/L, bilirubin indirek 2,89 µmol/L. Didapatkan gangguan koagulopati pemanjangan PT (*partial thromboplastin time*) dan aPTT (*activated partial thromboplastin time*). Selain itu, didapatkan pula penurunan fungsi ginjal, yaitu *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) 50,8 ml/min/1,73m², serta hipoalbuminemia (albumin 2,87 g/dL) dan hiponatremia dilusional (Na: 128 mEq/L). Pada pemeriksaan radiologis, didapatkan hasil foto toraks menggambarkan nodul



Gambar 1. CT scan abdomen 3 fase pasien. Massa batas tegas tepi lobulated (panah putih) pada CT scan sebelum kontras (A), yang tampak hipervaskularisasi dan penyangatan pada fase arteri (panah merah) (B), dengan penurunan densitas pada fase vena (C) dan semakin menurun pada fase delay (D), mengesankan *rapid wash in* dan *wash out*.

metastasis di kedua paru (**Gambar 2**).

Pasien kemudian diberikan injeksi dekstrose 40% 50 ml, dilanjutkan protokol pengobatan hipoglikemia sampai glukosa darah membaik seiring perbaikan kesadaran pasien. Dilakukan pemasangan selang makan/*nasogastric tube* (NGT) dan terapi analgesik dihentikan sementara dikarenakan adanya penurunan kesadaran pada pasien. Satu hari setelah masuk rumah sakit, pasien mengalami perbaikan kesadaran dan kembali mengeluhkan nyeri pada perut bagian kanan atas, VAS 4. Nyeri dirasakan hilang timbul, dan bila mengalami renjatan nyeri mencapai VAS 7. Pasien dapat diajak berkomunikasi dengan lancar,



Gambar 2. Foto toraks pasien menunjukkan multipel opasitas nodular di kedua lapangan paru

namun masih mengeluhkan lemas. Buang air kecil masih berwarna seperti teh, namun produksi urin baik yaitu sebanyak 1.200-1.500 ml/24 jam tanpa disertai nyeri saat buang air kecil. Buang air besar berwarna kuning, tidak hitam, dan tidak berdarah. Pasien selanjutnya didiagnosis dengan nyeri kanker pada karsinoma hepatoseluler BCLC-D, sirosis hepatis *Child Pugh-C* (CP-C) dengan asites, hiperbilirubinemia, peningkatan enzim transaminase, gangguan koagulopati, dan riwayat penurunan kesadaran dikarenakan hipoglikemia dengan diferensial diagnosis ensefalopati hepatikum. *Acute kidney injury* dicurigai karena pre-renal dengan diferensial diagnosis sindrom hepato-renal.

Pasien selanjutnya mendapatkan terapi nutrisi parenteral 500 ml/24jam IV, diit cair melalui kanul nasogastrik 6 x 200 ml, antibiotik 1 x 1 g IV, laktulosa 3 x 15 ml po, *morphine immediate release* (MIR) 2 x 5 mg po dan omeprazol 1 x 20 mg po. Selama 24 jam setelah pemberian terapi analgesik, pasien tidak mengalami *breakthrough pain* dan nyeri pada perut kanan atas membaik dengan VAS 1-2.

DISKUSI

Nyeri perut bagian kanan atas merupakan keluhan yang sering dikeluhkan pada pasien dengan karsinoma hepatoseluler. Nyeri dapat diakibatkan oleh karena peradangan pada batas viseral, yang menyebabkan nyeri nosiseptif. Pada kasus lain, nyeri dapat disebabkan oleh karena metastasis dari kanker. Inflamasi perifer dan nyeri

akut berulang berkontribusi terhadap hipersensitivitas viseral.¹⁻⁵

Meskipun jarang, sebanyak 3-20% pasien dengan KHS mengalami nyeri yang diakibatkan oleh metastasis pada tulang.⁶ Nyeri yang sering dialami bersifat nosiseptif. Sedangkan, *cancer induced bone pain* (CIBP) memperlihatkan nyeri dengan karakteristik nosiseptif, inflamatorik, dan neuropatik.⁷ Meskipun jarang terjadi, penyebaran ekstrahepatik dari KHS terhadap organ lain seperti paru, kelenjar getah bening (KGB), sistem skeletal, dan saluran pencernaan dapat menimbulkan nyeri. Nyeri yang tidak teratasi dapat menyebabkan keterbatasan fisik dan aktivitas sehari-hari, ansietas, depresi, serta menurunkan kualitas hidup pasien. Pada pasien dengan gangguan hati, seperti sirosis hati maupun KHS, nyeri yang tidak teratasi dapat mencetuskan timbulnya ensefalopati hepatikum, sehingga tata laksana adekuat untuk mengontrol nyeri sangat dibutuhkan.⁸

Sebanyak 70-90% pasien dengan KHS mengalami sirosis hati, sehingga manajemen nyeri dengan penggunaan analgesik konvensional menjadi suatu tantangan tersendiri. Sirosis hati dapat menyebabkan perubahan farmakodinamik, di antaranya adalah perubahan absorpsi obat, distribusi, bioavailabilitas, metabolisme sitokrom 450 (CYP450), dan mekanisme eliminasi obat di hati dan ginjal. Peresepan yang tidak tepat dan monitoring penggunaan obat yang kurang dapat menimbulkan atau memperburuk perdarahan varises, asites, fungsi ginjal, ensefalopati hepatikum, dan/atau kegagalan hati.^{1,5}

Berdasarkan beberapa studi dan panduan pengobatan yang ada, manajemen nyeri dapat disesuaikan dengan pedoman *analgesic step ladder World Health Organization* (WHO). Pada nyeri ringan, asetaminofen merupakan obat yang efektif dan aman dalam mengatasi hal tersebut, dengan maksimum dosis harian yang dapat diberikan dalam sehari adalah 4 gram. Namun menurut *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), pada pasien dengan sirosis hati maupun gangguan hati berat anjuran dosis asetaminofen maksimal adalah 2 gram/hari. Sementara itu, pemberian OAINS (Obat Anti Inflamasi Non-Steroid) merupakan kontraindikasi pada pasien dengan sirosis hati dikarenakan peningkatan risiko gagal ginjal dan perdarahan saluran cerna, termasuk pada pasien dengan gangguan hati terkompensasi. Penggunaan OAINS sendiri juga dapat mencetuskan terjadinya asites dan gangguan ginjal, terutama pada pasien dengan hipertensi porta.^{5,10}

Pemberian opioid dinilai efektif dalam menangani nyeri sedang-berat, namun pada pasien dengan gangguan fungsi hati maka pemberian harus dilakukan secara hati-hati dan diawasi dengan ketat. Beberapa opioid harus

mengalami biotransformasi di hati untuk menjadi bentuk metabolit aktif, yang mana menyebabkan variabilitas efikasi klinis terhadap pasien dengan karsinoma hepatoseluler. Bioavailabilitas *meperidine* dapat meningkat hingga 80% pada pasien dengan sirosis hati dikarenakan efek jalur awal di hati yang dilewatkan, dan dapat menyebabkan penekanan sistem saraf pusat serta ensefalopati hepatikum.⁹⁻¹¹

Pemilihan opioid yang dimetabolisme melalui glukuronidasi, seperti morfin dan *buprenorphine* dipilih menjadi pilihan utama dibandingkan dengan opioid yang dimetabolisme melalui jalur sitokrom P450 (CYP450).⁵ Gagal hati menyebabkan penurunan klirens opioid yang dimetabolisme melalui sistem CYP450, sehingga menyebabkan bioavailabilitas meningkat. Hal inilah yang mengharuskan jika dilakukan pemilihan opioid yang dimetabolisme melalui sitokrom P450, maka dosis obat harus dimodifikasi.

Fentanyl, methadone, dan hydromorphone adalah golongan opioid yang dimetabolisme melalui jalur CYP450. Namun, obat-obatan ini dapat menjadi pilihan pada pasien sirosis dikarenakan tidak memproduksi metabolit toksik. Kodein juga dimetabolisme melalui jalur CYP450, namun efek analgesik sulit tercapai dan akumulasi dari metabolit dapat menyebabkan depresi pernapasan.

Semua golongan opioid harus diberikan secara hati-hati dan dengan pengawasan ketat dikarenakan dapat menimbulkan ataupun memperburuk ensefalopati hepatikum. *The European Association for the Study of the Liver* (EASL) menyarankan pemberian *naltrexone* atau laktulosa bersamaan dengan pemberian opioid untuk mengatasi risiko terjadinya konstipasi dan ensefalopati hepatikum pada pasien dengan karsinoma hepatoseluler. Selain itu, efek samping pemberian morfin yang umum terjadi lainnya adalah berupa mual dan efek sedasi. Pada sedasi yang berlebihan dapat diberikan *dextroamphetamine* atau *methylphenidate* 5 mg setiap pagi, sedangkan untuk mengatasi mual dapat diberikan *metoclopramide*.

Manajemen nyeri pada pasien naif opioid, berdasarkan NCCN dan WHO merekomendasikan cara (rute) pemberian obat dilakukan berdasarkan intensitas nyeri. Pasien dengan nyeri intensitas berat (VAS 7-10) sebaiknya diberikan titrasi cepat opioid kuat, seperti morfin. Nyeri akut berat untuk penatalaksanaan awal dapat diberikan dengan pemberian injeksi morfin dilanjutkan dengan drip serta tambahan obat untuk mengatasi *breakthrough pain*. Morfin dimetabolisme melalui reaksi glukuronidasi oleh *isoenzim uridine difosfat-glucoronyltransferase*, hasil metabolitnya ialah *morfin-3-*

glukoronida (M3G) dan *morfin-6-glukoronida* (M6G). Efek utama morfin ialah berikatan dan mengaktivasi reseptor μ -opioid pada sistem saraf pusat. Aktivasi dari reseptor ini akan menghasilkan efek analgesia, sedasi, ketergantungan fisik, euforia, dan depresi pernapasan.

Pasien dengan nyeri sedang (VAS 4-6) dapat diberikan pemberian oral dari opioid lemah seperti tramadol maupun kodein. Dosisnya adalah 50-100 mg setiap 8-12 jam untuk tramadol dengan dosis maksimal 400 mg/hari. Kodein dapat diberikan 120-360 mg setiap 3-4 jam. Pada nyeri kanker ringan sebaiknya dimulai dengan pemberian asetaminofen dan ajuvan seperti antikonvulsan dan antidepresan.

Antikonvulsan seperti gabapentin dan pregabalin umumnya dapat digunakan untuk mengatasi nyeri neuropatik akibat kanker, terutama pasien dengan sirosis yang umumnya nyeri neuropatik disebabkan oleh beberapa faktor, seperti alkoholisme, diabetes dan defisiensi nutrisi. Baik gabapentin maupun pregabalin tidak dimetabolisme di hati, sehingga dapat dipilih untuk mengatasi nyeri pada pasien dengan sirosis hati. Antidepresan juga umumnya diberikan untuk mengatasi nyeri neuropatik. Pemilihan antidepresan golongan trisiklik sebaiknya dimulai dengan dosis rendah dikarenakan efek sedasi dan pengaruhnya terhadap sistem kolinergik yang meningkat akibat perubahan metabolisme pada hati.^{1,9-11}

Pada pasien toleran opioid dengan *breakthrough pain* ≥ 4 , NCCN merekomendasikan pemberian *rescue dose* tambahan yang sebanding dengan 10-20% total dosis sebelumnya yang dikonsumsi selama 24 jam. Jika nyeri masih persisten, maka penambahan dosis opioid sebesar 50-100% dari dosis tambahan sebelumnya harus diberikan. Evaluasi nyeri pada manajemen nyeri akut dilakukan tiap 1 jam, apabila kondisi pasien stabil maka penilaian dapat dilakukan tiap 6 jam.

Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, opioid kuat yang umumnya digunakan adalah morfin. Pada nyeri berat akut ditanggulangi dengan pemberian morfin lepas cepat (*immediate release morphine*). Preparat ini mempunyai waktu paruh 2-4 jam. Dosis obat adalah 10-20 mg setiap 3-4 jam, dengan dosis maksimal 400 mg/hari. Setelah kebutuhan harian dapat ditentukan, preparat dapat diubah menjadi morfin lepas lambat (*sustained release morphine*) yang dapat diberikan setiap 8-12 jam.

Terapi ajuvan juga dapat diberikan, terutama pada pasien toleran opioid yang hanya mengalami respons parsial.¹ Hal yang perlu diperhatikan juga pada pasien kanker dengan nyeri yaitu apabila pemberian analgesik dirasakan telah adekuat namun masih dirasakan adanya nyeri, maka perlu dipertimbangkan kemungkinan nyeri

yang diakibatkan oleh nyeri psikogenik. Hal ini mengingat depresi maupun ansietas dapat memicu respons neurotransmitter pada otak yang nantinya menimbulkan persepsi nyeri. Kontrol nyeri dilakukan dengan menangani masalah psikis yang dialami oleh pasien, yang mana pemberian antidepresan golongan trisiklik merupakan pilihan utama yang dapat diberikan pada pasien dengan gangguan hati.^{5,8,11}

Pemberian opioid, terutama pada pasien dengan karsinoma hepatoseluler haruslah dilakukan dengan hati-hati. Pemberian opioid perlu dihentikan apabila terdapat efek samping yang cukup serius dan mengancam nyawa. Pemberian morfin harus segera dihentikan apabila pasien mengalami penurunan kesadaran yang semakin memburat atau depresi pernapasan. Untuk manajemen nyeri kronis pada pasien karsinoma hepatoseluler, apabila toleransi nyeri sudah tercapai, maka pertimbangan untuk melakukan penurunan dosis hingga penghentian opioid dapat dipertimbangkan. Apabila pemakaian opioid sudah lebih dari satu bulan, maka perlu dilakukan tapering dosis secara bertahap sebanyak 10% setiap minggu. Jika terjadi gejala dan tanda dari penghentian opioid, misalnya kebutuhan berlebih akan obat, gelisah, insomnia, nyeri perut, mual, diare, diaforesis, midriasis, tremor, dan takikardia, maka dosis dinaikan kembali ke dosis tertinggi yang pernah diberikan sebelumnya, kemudian diturunkan sebanyak 10% setiap 2 minggu. Apabila dosis terkecil sudah tercapai dan nyeri terkontrol, maka interval pemberian dosis berikutnya perlu diperpanjang. Opioid dapat dihentikan setelah dosis interval mencapai 24 jam tanpa disertai tanda dan gejala *withdrawal*.⁹⁻¹¹

Nyeri juga dapat diatasi dengan terapi berbasis prosedur, terutama dalam penanganan KHS stadium lanjut. Radioterapi telah secara luas menunjukkan bermanfaat dalam mengurangi rasa nyeri akibat metastasis pada tulang dan kelenjar getah bening. Terapi ini juga dianggap aman serta merupakan penanganan paliatif yang efektif untuk pasien KHS stadium lanjut.^{6,11,13}

Modalitas terapi elektro-akupunktur juga telah menunjukkan bukti dapat mengurangi rasa nyeri pada pasien KHS stadium lanjut, namun onset perbaikan nyeri yang signifikan cenderung lambat. Sehingga, tetap diperlukan suplementasi dengan pemberian analgesik tradisional agar lebih efektif.¹³ Selain itu, *transcranial direct current stimulation* (tDCS) saat ini dikatakan dapat dipakai sebagai terapi yang efektif untuk meringankan nyeri viseral pada KHS stadium lanjut.¹⁴

Pada kasus pasien dengan KHS BCLC-D (stadium lanjut) ini, yang mana sudah terjadi metastasis ke paru, pasien sempat mengalami penurunan kesadaran yang

dicurigai akibat hipoglikemia. Fungsi ginjal pada pasien juga mengalami penurunan yang diduga diakibatkan oleh asupan yang kurang, namun kecurigaan ke arah sindrom hepato-renal belum dapat disingkirkan. Saat pasien mengalami penurunan kesadaran, pemberian analgesik opioid dihentikan sementara untuk menghindari kerancuan serta memperburuk kondisi penurunan kesadaran. Pasca 24 jam observasi dan gula darah pasien terjaga dengan baik, kesadaran pasien mengalami perbaikan, pasien kompos mentis dan kembali mengeluhkan nyeri pada perut bagian kanan atas, VAS 4. Pasien mengatakan sempat mengalami renjatan 1 kali dengan VAS mencapai 7. Pasien kemudian diputuskan mendapatkan pemberian analgesik opioid kembali sesuai dengan pedoman EASL dan NCCN, namun pemberian dosis diberikan dengan memperpanjang interval dan reduksi dosis. Hal tersebut disesuaikan dengan kondisi pasien yang sempat mengalami penurunan kesadaran dan penurunan fungsi ginjal, yaitu MIR 2 x 5 mg po bersamaan dengan *lactulax* 3 x 15 ml po. Hal ini dilakukan untuk mengurangi risiko efek samping yang dapat terjadi yaitu konstipasi, ensefalopati hepatikum, dan penurunan fungsi ginjal yang lebih berat.

Akhirnya, perlu ditekankan bahwa semua obat opioid dapat memicu atau memperburuk ensefalopati hepatik pada pasien dengan penyakit hati berat. Untuk itu, diperlukan kehati-hatian dan pemantauan yang cermat dalam penggunaannya. Dosis yang lebih rendah dan/atau interval pemberian yang lebih lama harus digunakan ketika opioid diberikan kepada pasien nyeri dengan penyakit hati. Hal ini dilakukan untuk menghindari risiko akumulasi dan potensi peningkatan efek samping farmakokinetik opioid.¹⁵

SIMPULAN

Pemilihan analgesik pada pasien KHS disesuaikan dengan intensitas dan tipe nyeri yang dialami. Opioid berupa morfin menjadi pilihan utama dalam menangani nyeri intensitas sedang-berat. Dengan pemberian opioid yang terukur dan terkendali baik, maka keluhan pasien akibat nyeri dapat dikurangi hingga dihilangkan, sehingga mampu meningkatkan kualitas hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Christian-Miller N, Frenette C. Hepatocellular cancer pain: impact and management challenges. *J Hepatocell Carcinoma*. 2018;5:75-80.
2. Kaiser K, Mallick R, Butt Z, Mulcahy MF, Benson AB, Cella D. Important and relevant symptoms including pain concerns in hepatocellular carcinoma (HCC): a patient interview study. *Support Care Cancer*. 2014;22(4):919-26.
3. Waller LP, Deshpande V, Prysopoulou N. Hepatocellular carcinoma:

- a comprehensive review. *World J Hepatol*. 2015;7(26):2648-63.
4. Deutsch M, Vasiliou K, Papatheodoridis GV. Hepatocellular carcinoma presenting with pleuritic pain. *Eur J Intern Med*. 2006;17(3):222.
5. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - A practical guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(12):1132-56.
6. Seong J, Koom WS, Park HC. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2005;25(2):261-5.
7. Chwistek M. Recent advances in understanding and managing cancer pain. *F1000Res*. 2017;6:75-80.
8. Carr BI, Pujol L. Pain at presentation and survival in hepatocellular carcinoma. *J Pain*. 2010;11(10):988-93.
9. Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K, Sanaie S, Alavian SM. Opioid drugs in patients with liver disease: a systematic review. *Hepat Mon*. 2016;16(4):e32636.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
11. National Comprehensive Cancer Network. Adult cancer pain [Internet]. NCCN: Pennsylvania; 2018 [cited 2020 Oct 10]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf.
12. Kalogeridi MA, Zygianni A, Kyrgias G, Kouvaris J, Chatziioannou S, Kelekis N, et al. Role of radiotherapy in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *World J Hepatol*. 2015;7(1):101-2.
13. Xu L, Wan Y, Huang J, Xu F. Clinical analysis of electroacupuncture and multiple acupoint stimulation in relieving cancer pain in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(1):99-102.
14. Ibrahim NM, Abdelhameed KM, Kamal SMM, Khedr EMH, Kotb HIM. Effect of transcranial direct current stimulation of the motor cortex on visceral pain in patients with hepatocellular carcinoma. *Pain Med*. 2018;19(3):550-60.
15. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in patients with hepatic impairment: Pharmacology and clinical implications. *Drugs*. 2012;72(12):1645-69.

3-31-2022

Mutation and Variant of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Review of Current Literatures

Adityo Susilo

Tim Penanganan Kasus pasien dengan Penyakit Infeksi New Emerging dan Re-emerging Disease (PINERE) RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, adityo_susilo@yahoo.com

Chyntia Olivia Maurine Jasirwan

Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Syahidatul Wafa

Divisi Endokrin dan Metabolik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Suzy Maria

Divisi Alergi dan Imunologi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Wulyo Rajabto

Divisi Hematologi dan Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

See next page for additional authors

Recommended Citation

Susilo, Adityo; Jasirwan, Chyntia Olivia Maurine; Wafa, Syahidatul; Maria, Suzy; Rajabto, Wulyo; Muradi, Akhmadu; Fachriza, Ihza; Putri, Myranda Zahrah; and Gabriella, Stacy (2022) "Mutation and Variant of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Review of Current Literatures," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 1, Article 7.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i1.648

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss1/7>

This Literature Review is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Mutation and Variant of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Review of Current Literatures

Authors

Adityo Susilo, Chyntia Olivia Maurine Jasirwan, Syahidatul Wafa, Suzy Maria, Wulyo Rajabto, Akhmadu Muradi, Ihza Fachriza, Myranda Zahrah Putri, and Stacy Gabriella

Mutasi dan Varian *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19): Tinjauan Literatur Terkini

Mutation and Variant of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Review of Current Literatures

Adityo Susilo^{1,2}, Chyntia Olivia Maurine Jasirwan³, Syahidatul Wafa⁴, Suzy Maria⁵, Wulyo Rajabto⁶, Akhmadu Muradi⁷, Ihza Fachriza⁷, Myranda Zahrah Putri⁸, Stacy Gabriella²

¹Tim Penanganan Kasus pasien dengan Penyakit Infeksi *New Emerging* dan *Re-emerging Disease* (PINERE) RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Tropik Infeksi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁴Divisi Endokrin dan Metabolik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁵Divisi Alergi dan Imunologi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁶Divisi Hematologi dan Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁷Divisi Vaskular dan Endovaskular, Kelompok Staf Medis Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁸Program Studi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

Korespondensi:

Adityo Susilo. Divisi Tropik Infeksi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Diponegoro No. 71, Jakarta 10430. Email: adityo_susilo@yahoo.com

ABSTRAK

Pandemi *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) telah berlangsung sejak Maret 2020 hingga saat ini sudah hampir dua tahun melanda dunia, tak terkecuali Indonesia. Dalam perjalanannya sebagai patogen, SARS-CoV-2 sudah mengalami beberapa mutasi menjadi berbagai varian yang menjadi perhatian dunia. Varian-varian virus ini dikhawatirkan menghambat resolusi wabah, bahkan membuat wabah tidak terkendali. Masih banyak kontroversi dan riset yang berjalan tentang varian-varian baru SARS-CoV-2. Mekanisme penularan yang cepat dan belum meluasnya cakupan vaksinasi telah menyebabkan virus ini cepat bermutasi dan menimbulkan beberapa jenis varian baru. Hingga terakhir ini timbul varian baru Omicron (B.1.1.529) yang pertama ditemukan pada November 2021 di Afrika Selatan dan telah menyebar ke 103 negara. Daya transmisi Omicron yang lebih kuat dibandingkan varian sebelumnya membuat Omicron ditetapkan sebagai *variant of concern* (VoC). Meskipun beberapa informasi menyebutkan gejala yang ditimbulkan oleh varian ini cenderung ringan, akan tetapi kecepatan transmisi Omicron berpotensi menimbulkan peningkatan gelombang kasus COVID-19 berikutnya. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui daya transmisi, patogenesis, diagnosis dan tata laksana yang tepat. Oleh karena itu, kami melakukan telaah terhadap studi-studi terkait berbagai mutasi dan varian COVID-19 hingga Januari 2022.

Kata Kunci: COVID-19, mutasi, Omicron, pandemi, varian

ABSTRACT

Since March 2020, the *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) pandemic has engulfed the world, including Indonesia, for nearly two years. SARS-CoV-2 has undergone several mutations during its evolution as a pathogen, resulting in various variants of global concern. Variants of this virus are suspected to impede the outbreak resolution and possibly causing the outbreak to spiral out of control. There is still considerable debate and research underway regarding the new SARS-CoV-2 variants. Rapid transmission mechanisms and widespread vaccination coverage have accelerated the virus's mutation rate and resulted in numerous new variants. To date, this has resulted in the discovery of a new variant Omicron (B.1.1.529) in November 2021 in South Africa, which has since spread to 103 countries. Omicron is designated a *Variant of Concern* (VoC) due to its more powerful transmission than the previous variant. Although some information indicates that the symptoms associated with this variant are typically mild, the rapid transmission of Omicron can increase the next wave of COVID-19 cases. Additional research is required to determine transmissibility, pathogenesis, diagnosis, and proper management. As a result, we conducted an adjunct to studies on various COVID-19 mutations and variants until January 2022.

Keywords: COVID-19, mutation, Omicron, pandemic, variant

PENDAHULUAN

SARS-CoV-2, virus penyebab *coronavirus disease* 2019 (COVID-19) merupakan penyakit pneumonia penyebab pandemi tahun 2020. Penyakit ini pertama kali ditemukan pada Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina.¹ Virus ini menginfeksi manusia dalam jumlah besar dan memberikan dampak luas secara negatif terhadap kehidupan, terutama pada kesehatan fisik dan mental manusia.² Dari Desember 2019 hingga 10 Oktober 2021, SARS-CoV-2 telah menginfeksi 237.383.711 orang dan menyebabkan 4.842.716 kematian di seluruh dunia.³ Penularan antar manusia yang sangat cepat menjadikannya sebagai pandemi. Hingga Januari 2022, telah tercatat total 310 juta kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan jumlah kematian 5,51 juta orang.⁴ Di Indonesia sendiri sampai dengan periode waktu yang sama, terkonfirmasi kasus sebanyak 4,27 juta dengan jumlah kematian 144.000 orang.⁵

Sejak awal pandemi, *World Health Organization* (WHO) telah menerima beberapa laporan kejadian luar biasa (KLB) yang mungkin terkait varian SARS-CoV-2. WHO menilai secara rutin apakah kemunculan berbagai varian virus memengaruhi penularan, presentasi klinis dan keparahan penyakit, metode diagnostik, terapeutik, dan pengembangan vaksin.² Di akhir Januari hingga awal Februari 2020, muncul mutasi D614G pada protein *spike* (S) virus yang kemudian tersebar dan dapat ditemukan hampir pada semua *strain* SARS-CoV-2 seluruh dunia, menggantikan *strain* virus semula yang terdeteksi di Cina.^{2,6,7} Mutasi D614G berhubungan dengan muatan virus yang lebih tinggi, baik pada pasien maupun hewan coba, karena mutasi tersebut menyebabkan peningkatan konformasi terbuka protein sehingga meningkatkan ikatan protein S virus dengan reseptor *angiotensin converting enzyme-2* (ACE2). Peningkatan efisiensi fusi virus dengan sel pejamu terlihat pada pemeriksaan dengan mikroskop elektron. Maka kecepatan transmisi varian ini lebih tinggi dan lebih infeksius dibandingkan *strain* aslinya. Hal ini ditandai dengan lebih tingginya muatan virus pada saluran napas atas dengan RNA virus lebih tinggi pada analisis RT-PCR (*cycle threshold* lebih rendah) dibandingkan *strain* semula. Namun, berbagai studi menunjukkan tidak adanya hubungan antara mutasi D614G dengan luaran klinis rawat rumah sakit.^{8,9}

Selama masa pandemi berlangsung, virus ini mengalami mutasi. Proses tersebut menghasilkan varian-varian baru dengan fenotipe, pola transmisi, dan virulensi yang berbeda-beda. Pemantauan mutasi genetik SARS-CoV-2 ini penting untuk mengikuti peta penyebaran geografis virus, sekaligus mengetahui variasi antigen yang

dapat memengaruhi respons imun tubuh terhadap virus. Akumulasi perubahan kecil pada gen protein *spike* SARS-CoV-2 menghasilkan *antigenic drift* dan varian baru virus. *Antigenic drift* adalah perubahan kecil pada protein virus yang disebabkan oleh mutasi titik atau delesi gen pada virus. Hal ini berpotensi membatasi efikasi vaksinasi.¹⁰ WHO mengelompokkan varian tersebut menjadi tiga kelompok besar yaitu *Variants of Interest* (VoI), *Variants under Monitoring* (VUM), dan *Variants of Concern* (VoC). Sebelumnya juga sudah terdapat sistem nomenklatur yang mengelompokkan jenis varian hasil mutasi tersebut seperti *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID), Nexstrain, dan Pango. Namun, sistem nomenklatur yang pada akhirnya digunakan adalah yang ditetapkan oleh WHO.¹¹

VoI adalah varian SARS-CoV-2 dengan perubahan fenotipe yang berdampak pada pola transmisi, virulensi, dan antigenisitas. Transmisi kelompok jenis varian ini diketahui berpusat di komunitas. Kelompok varian ini juga meningkatkan risiko reinfeksi.¹¹ Per tanggal 22 September 2021, WHO menetapkan varian Lambda (Nomenklatur Pango: C.37) yang terdeteksi pertama kali pada Desember 2020 di Peru dan varian Mu (Nomenklatur Pango: B.1.621) yang terdeteksi pertama kali pada Januari 2021 di Columbia sebagai VoI. Sementara VUM adalah jenis varian dengan perubahan fenotipe namun belum diketahui lebih lanjut mengenai peningkatan transmisi, dampak morbiditas dan mortalitas, serta virulensinya. Kappa, Iota, Eta, Epsilon, Zeta dan Theta adalah contoh dari VUM.^{2,11} Seluruh tipe varian ini telah terbukti menurunkan efektivitas terapi dengan antibodi monoklonal dan plasma konvalesen, berdasarkan studi dari Campbell, dkk.¹¹

Kemudian VoC adalah varian dengan fenotipe yang berdampak negatif pada prognosis penyakit dan meningkatkan transmisi dan virulensi lebih signifikan dibandingkan VoI. Dikarenakan peningkatan transmisi yang signifikan, VoC juga dikhawatirkan dapat mengurangi efektivitas vaksinasi.^{2,11,12} Tim teknis WHO yang bertugas memantau perkembangan mutasi varian, *Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution* (TAG-VE), menetapkan varian berikut sebagai VoC: 1) varian Alpha (Nomenklatur Pango: B.1.1.7) yang terdeteksi di Inggris pada September 2020; 2) varian Beta (Nomenklatur Pango: B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3) yang terdeteksi di Afrika Selatan pada Mei 2020; 3) varian Gamma (Nomenklatur Pango: P.1, P.1.1, P.1.2) yang terdeteksi di Brazil pada November 2020; 4) varian Delta (Nomenklatur Pango: B.1.617.2, AY.1, AY.2, AY.3) yang terdeteksi pertama kali di India pada Oktober 2021.^{2,11} Hasil studi yang dilakukan oleh Campbell, dkk.¹³ menunjukkan bahwa varian Alpha

dan Delta meningkatkan risiko *secondary attack rate*. Varian Delta juga diketahui menurunkan efektivitas terapi dengan antibodi monoklonal, plasma konvalesen, dan efikasi vaksinasi seperti yang ditemukan pula pada varian Gamma dan Beta.

Pada tanggal 24 November 2021, VoC terbaru yakni Omicron (nomenklatur Pango: B.1.1.529) dilaporkan pertama kali dari Afrika Selatan. Varian Omicron diklasifikasikan sebagai VoC karena mengalami mutasi multipel, terdapat fenomena pelarian kekebalan (*escape immune*), dan diperkirakan memiliki daya transmisi lebih cepat daripada varian Delta sehingga cepat menyebar. Ciri khas dari varian Omicron yang terdeteksi RT-PCR yaitu tidak terdeteksinya virus pada gene target S (*S Gene target failure*). Meskipun diprediksi bahwa Omicron memiliki daya transmisi lebih kuat dibandingkan Delta, namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai daya transmisi, serta dampak morbiditas dan mortalitas.¹² Daya transmisi Omicron yang lebih kuat berdampak pada penurunan efektivitas dan efikasi pada orang yang sudah divaksin dan penyintas. Studi dengan metode pemodelan komputasi dan biomekanik menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih tinggi antara Omicron dan reseptor ACE2 dibandingkan dengan varian Delta yang berdampak pada penurunan efektivitas vaksin. Mutasi pada domain pengikatan reseptor ACE 2 menurunkan efektivitas antibodi penetralisir yang ada pada penyintas dan orang yang telah divaksin, namun diprediksi tidak akan menghilangkan efektivitas antibodi secara total.¹³

Transmisi lokal varian Omicron berisiko meningkatkan jumlah kasus COVID-19 secara tajam seperti yang terjadi pada gelombang kedua akibat varian Delta dan menjadi ancaman bagi keberlangsungan sistem pelayanan kesehatan. Pembatasan perjalanan ke luar negeri terutama pada negara yang sudah ditemukan kasus Omicron pada tahap awal transmisi sangat penting mengingat tingkat penyebaran yang cepat sudah terlihat di beberapa negara seperti Afrika, Turki, dan Amerika Serikat.¹³ Studi pracetak dari Meksiko menunjukkan lonjakan Omicron yang sangat cepat. Dalam kurun waktu hanya satu bulan, varian Omicron telah menggeser varian Delta, sementara varian Alpha, Gamma dan Delta menggeser varian B.1.1.519 tahun 2021 dalam kurun waktu empat bulan.¹⁴ Terdapat korelasi antara kurva epidemik pertumbuhan SARS-CoV-2 dan proporsi Omicron sehingga menandakan masuknya gelombang 4 setelah varian Delta pada gelombang 3. Peningkatan varian Omicron ini mengisyaratkan perlunya program surveilans genomik SARS-CoV-2 dalam menentukan kebijakan kesehatan masyarakat.¹⁵

EPIDEMIOLOGI

Varian B.1.1.7 (juga dikenal dengan nama 20I/501Y.V1 atau VoC 202012/01) pertama kali diisolasi dan diidentifikasi di Kent dan London Raya, Britania Raya. Dalam kurun beberapa minggu, *strain* baru ini menyebar ke seluruh Britania Raya dan juga terdeteksi di beberapa negara lain. Varian ini memiliki banyak titik mutasi, yaitu 6 mutasi sinonim, 13 mutasi non-sinonim, dan 4 mutasi delesi.¹⁶

Strain mutan B.1.351, dengan nama lain 20H/501Y.V2, pertama kali dilaporkan oleh pusat riset untuk program AIDS di Afrika Selatan pada 18 Desember 2020. Derivat atau turunan ini awalnya dideteksi di pesisir pantai Tanjung Timur di Afrika Selatan kemudian mendominasi hingga Tanjung Barat dalam kurun beberapa minggu. Varian B.1.351 memiliki 21 mutasi, 9 di antaranya teridentifikasi di bagian protein S.¹⁶

Turunan B.1.1.28.1 (juga dikenal dengan nama P.1) pertama kali dilaporkan dalam 4 pelaku perjalanan yang berasal dari Brasil, oleh Institut Nasional Penyakit Infeksius di Jepang pada 6 Januari 2021. Kejadian luar biasa terkait varian P.1 sebagian besar ditemukan di Manaus, yang sudah mengalami infeksi secara luas pada Mei 2020. *Strain* tersebut membawa 21 mutasi, termasuk 1 insersi, 1 delesi, 4 mutasi sinonim, dan 15 mutasi non-sinonim. Dibandingkan dengan 501Y.V1 dan 501Y.V2, varian P.1 muncul dengan lebih banyak mutasi di protein S. Studi terkini menunjukkan varian P.1 menyebabkan kejadian luar biasa kedua di Manaus, yang meningkatkan perhatian bahwa varian baru dapat memicu pengelakan dari sistem imun.¹⁶

Varian Delta (B.1.617.2) pertama kali dilaporkan di negara bagian Maharashtra pada Oktober 2020 dan kemudian menyebar ke seluruh negara India. Bahkan saat ini menjadi varian utama di Britania Raya.¹⁷ Konsorsium Genomik SARS-CoV-2 India melaporkan varian ini dengan dua mutasi L452R dan E484Q. Seiring berjalannya waktu, muncul subvarian dari virus yang memiliki sedikit mutasi E484Q. Saat ini ada tiga subvarian yang dikenal dari B.1.617, yaitu B.1.617.1 (dengan mutasi E484Q), B.1.617.2 (dengan mutasi Δ 157, 158), dan B.1.617.3. Subvarian yang dimasukkan ke dalam VoC oleh WHO adalah B.1.617.2 atau Delta.^{2,6}

Varian Lambda (C.37) pertama kali dilaporkan di Peru pada Desember 2020 dan sudah beredar dalam 26 negara di Amerika, Eropa, dan Oseania, sehingga menjadi perhatian internasional akibat perluasan yang cepat. Prevalensi varian Lambda yang tinggi telah dilaporkan di beberapa negara Amerika Selatan, seperti Chili, Ekuador, dan Argentina, yang mana VOI baru ini menyebar dengan



Gambar 1. Peta persebaran varian omicron COVID-19 global per 9 Januari 2022²⁶

sangat cepat dan dikaitkan dengan transmisi komunitas yang besar. Hal tersebut menyebabkan situasi kritis pada pelayanan kesehatan dan peningkatan mortalitas. Dari hasil pengurutan genom varian tersebut, ditemukan beberapa mutasi delesi pada protein S, dengan jumlah 19 mutasi secara keseluruhan.^{18,19}

Di Kolombia, program karakterisasi genomik nasional yang dipimpin oleh *Instituto Nacional de Salud* telah melakukan pemantauan *real-time* monitoring dari derivat SARS-CoV-2 sejak awal pandemi. Hingga bulan Desember 2020, lebih dari 30 *strain* virus bersirkulasi dalam Kolombia tanpa bukti mengarah ke VoI maupun VoC. Namun terjadi pergantian derivat virus yang menyertai puncak pandemi ketiga selama Maret-April 2021, termasuk munculnya *strain* mutan B.1.621. Hingga saat ini, varian B.1.621 sudah dilaporkan di beberapa negara, yaitu Kolombia, Amerika Serikat, Spanyol, Belanda, Denmark, Meksiko, Jerman, dan Curacao.²⁰

Omicron telah menjadi varian yang paling mendominasi dibandingkan varian Delta sebesar 74% (183/249) di Afrika Selatan.²¹ Peningkatan jumlah kasus mingguan COVID-19 varian Omicron juga terlihat di beberapa negara Afrika Selatan pada akhir November hingga awal Desember 2021, misalnya Eswatini (1,99%), Zimbabwe (1,36%), Mozambik (1,21%), Namibia (6,81%), Lesotho (2,19%). Tanggal 29 November 2021 atau tiga hari setelah diumumkan kasus Omicron yang pertama, kasus serupa telah terdeteksi di Austria, Australia, Belgia, Kanada, Republik Ceko, Denmark, Prancis, Jerman, Italia, Belanda, dan Inggris.²²

Faktor yang menyebabkan penyebaran signifikan ini sementara masih belum diketahui, namun ada kemungkinan bahwa penyebaran varian Omicron diperkuat oleh faktor-faktor lain seperti tingkat vaksinasi yang rendah, pelanggaran aktivitas masyarakat, dan

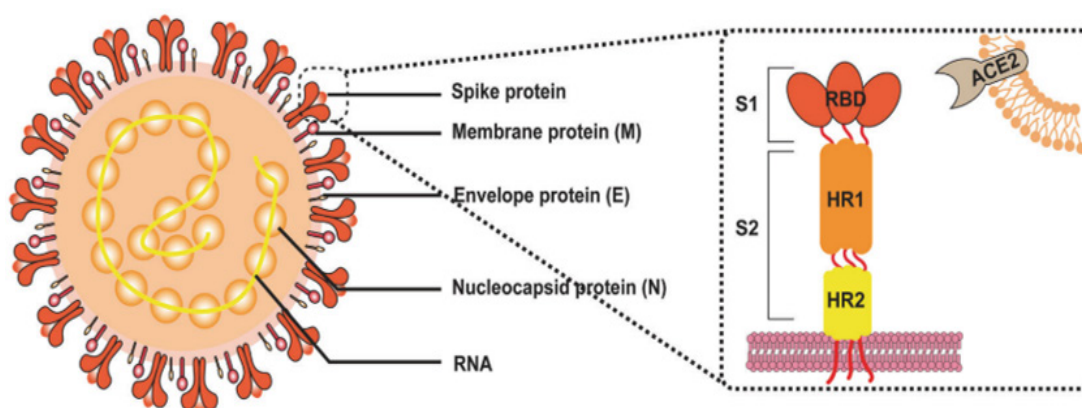
peningkatan tes diagnostik sejak penetapan Omicron sebagai VoC.²³ Selain itu, virus Omicron memiliki kemampuan untuk pelarian kekebalan dari respons imun pejamu akibat adanya mutasi multipel (>30 mutasi) pada protein *spike*, 15 di antaranya mutasi pada regio RBD (*receptor binding domain*) yang merupakan target kunci antibodi penetralisir virus SARS-CoV-2. Hal ini berbeda dibandingkan dengan varian Alpha, Beta, Gamma, dan Delta yang hanya memiliki 9-12 mutasi pada regio protein *spike*.²⁴ Transmisi lokal di tingkat komunitas dan/atau rumah tangga telah dilaporkan oleh beberapa negara.²⁵

Secara global berdasarkan data terbaru dari GISAID per 9 Januari 2022, negara dengan kasus Omicron tertinggi adalah Inggris (110.297 kasus); Amerika Serikat (70.317 kasus); Denmark (13.725 kasus); Jerman (3.507 kasus); dan Australia (3.491 kasus). Afrika Selatan sendiri saat ini menempati urutan ke-9 dengan total 2.223 kasus. Total 103 negara telah melaporkan adanya kasus Omicron.²⁶ Persentase kasus Omicron tertinggi di benua Eropa berasal dari negara Belgia (97,8%), Irlandia (96%), Denmark (92,5%) dan Swedia (91,7%).²⁷

Di Indonesia sendiri, per tanggal 9 Januari 2022 tercatat 414 kasus Omicron dimana 383 kasus berasal dari pelaku perjalanan luar negeri dan 31 kasus dari transmisi lokal. Indonesia mencatat kasus Omicron pertama pada tanggal 27 November 2021. Kasus pertama ini merupakan transmisi lokal seorang petugas kebersihan di wisma karantina yang tertular pelaku perjalanan dari Nigeria.²⁸

VIROLOGI

Virus Corona memiliki struktur glikoprotein yang menyerupai mahkota (*corona*, dalam bahasa Latin) di bawah pengamatan mikroskop elektron. Kebanyakan anggota virus Corona menyebabkan infeksi bergejala ringan. Namun, terdapat anggota yang dapat menyebabkan

Gambar 2. Struktur virus SARS-CoV-2²⁰

infeksi berat dan mengancam nyawa, seperti *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS) dan *Middle Eastern respiratory syndrome coronavirus* (MERS). Analisis filogenetik telah membagi virus corona menjadi empat genera, yaitu Alpha-CoV, Beta-CoV, Gamma-CoV dan Delta-CoV. Genus Beta-CoV terbagi menjadi empat derivat, yaitu kelompok A, B, C, dan D. SARS-CoV-2 telah termasuk genus Beta-CoV dengan derivat B.^{29,30}

SARS-CoV-2 adalah virion berbentuk bulat dengan genom sepanjang 29.700 nukleotida. Dua pertiga dari genom dan poliprotein panjang ORF1ab, termasuk dalam bagian ujung 5'. Bagian ujung 3' menyandi empat protein struktural utama, yaitu protein *spike* (S), protein nukleokapsid (N), protein membran (M), dan protein *envelope* (E). Protein S terdiri dari dua subunit fungsional, yaitu subunit S1 dan S2. Subunit S1 tersusun oleh *N-terminal domain* (NTD) dan *C-terminal domain* (CTD). Subunit S1 terdiri dari domain S1A, S1B, S1C, dan S1D. Domain S1A, bersinggungan dengan NTD, mengenali karbohidrat yang dibutuhkan untuk perlekatan virus ke permukaan sel inang. Domain S1B merujuk kepada *receptor-binding domain* (RBD) dari protein S SARS-CoV-2, berinteraksi dengan reseptor ACE2 manusia. RBD terletak di CTD. Domain yang terakhir berperan dalam proses perlekatan virus ke reseptor sel inang. Sedangkan subunit S2 berfungsi dalam fusi membran. Protein S adalah fragmen antigen potensial dalam pengembangan vaksin.^{15,31}

SARS-CoV-2 termasuk jenis virus RNA. Ketika beradaptasi dengan inang baru, yaitu manusia, virus ini rentan terhadap evolusi genetik, atau dikenal dengan mutasi, sehingga menghasilkan varian mutan yang berbeda karakter dari *strain* semula.³⁰ Virus RNA menggunakan polimerase RNA, yang secara intrinsik rentan terhadap kesalahan, dalam proses replikasi sehingga tiap genom akan mengumpulkan berbagai mutasi setiap siklus penyalinan. Maka dari itu, mutasi virus Corona bersifat

masuk akal dan dapat diprediksi.^{16,32}

Arti kata mutasi di kalangan awam tidak mencerminkan kompleksitas dari teori evolusioner. Saat ini saluran media dan komunikasi ilmiah dibanjiri oleh kegelisahan dan misrepresentasi dari mutasi terkait wabah COVID-19. Muncul para 'detektif DNA' di berita utama yang mencari 'mutasi berbahaya' dari virus baru tersebut, dan menanamkan harapan bahwa mutasi virus menjadi lebih mematikan dan tak dapat dihindari. Berita melaporkan bahwa virus mutan akan menyebar lebih cepat dan membuat wabah tidak terkendali. Pada kenyataan, mutasi virus tidak seberbahaya seperti yang digambarkan, bahkan mutasi adalah bagian dari siklus hidup virus RNA. Mutasi dapat membuat virus menjadi lebih atau kurang virulen.³²

Beberapa kombinasi mutasi membentuk derivat atau turunan varian baru. Berikut dibahas beberapa mutasi yang patut diperhatikan. Mutasi N501Y di RBD, mengakibatkan afinitas lebih besar terhadap reseptor ACE2 manusia, yang dapat meningkatkan transmisibilitas. Mutasi E484K dan E484Q dikaitkan dengan pelarian kekebalan. Mutasi K417N dan K417T pada protein S terlibat dalam perubahan konformasi dan pelepasan antibodi. Mutasi L452R di RBD mungkin terkait dengan transmisibilitas atau pelarian kekebalan, terbukti dengan kekebalan virus dari terapi antibodi monoklonal bamlanivimab. Sedangkan mutasi D69-70 dikaitkan dengan peningkatan infektivitas dan penurunan netralisasi serum.^{6,31}

Tabel 1. Gambaran ikhtisar varian SARS-CoV-2^{2,16,33}

Strain clade	Lineage PANGOLIN	Penamaan WHO	Dideteksi pertama di	Tanggal	Mutasi kunci di protein S	Patogenisitas
20I/501Y.V1	B.1.1.7	Alpha	Britania Raya	September 2020	Delesi H69/V70; delesi Y144; N501Y; A570D; dan P681H	Kemampuan transmisi meningkat, reduksi ringan di kemampuan netralisasi
20H/501Y.V2	B.1.351	Beta	Afrika Selatan	Agustus 2020	Delesi L242/A243/L244; K417N E484K, N501Y	Kemampuan transmisi dan fatalitas dapat meningkat, reduksi di kemampuan netralisasi
20J/501Y.V3	P.1	Gamma	Brazil /Jepang	Desember 2020	K417T, E484K; N501Y	Kemampuan transmisi meningkat, reduksi di kemampuan netralisasi
21A/S:478K	B.1.617.2	Delta	India	Oktober 2020	T19R, G142D, 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N	Kemampuan transmisi meningkat
21G	C.37	Lambda	Peru	Desember 2020	Δ246-252, G75V, T76I, L452Q, F490S, D614G, dan T859N	Dalam investigasi
21H	B.1.621	Mu	Kolombia	Januari 2021	I95I, Y144T, Y145S, insersi 146 N, R346K, E484K, N501Y, P681H	Dalam investigasi

KARAKTERISTIK *VARIANTS OF CONCERNS* (VOC) DARI SARS-COV-2 DAN KEMAKNAAN KLINIS

Variants of Concern (VoC) virus SARS-CoV-2 mengacu pada virus yang mengalami peningkatan mutasi *spike* protein secara drastis. Peningkatan afinitas dalam kompleks domain protein RBD dengan reseptor ACE2 pada manusia berkaitan dengan kecepatan penularan.³⁴

Alpha (B.1.1.7)

Sebanyak 47% dari perubahan genetik varian Alpha yang dilaporkan terjadi pada protein S, termasuk RBD. Mutasi ini berperan dalam (i) mengubah interaksi dengan reseptor ACE2 di manusia sehingga meningkatkan laju infeksi; (ii) membahayakan efikasi dari antibodi penetralisir dan sel T spesifik yang dikeluarkan saat infeksi maupun vaksinasi; atau (iii) mengubah sensitivitas terhadap netralisasi oleh antibodi monoklonal atau serum dari pasien yang sembuh, dan membahayakan efikasi dari pengobatan. Tiga mutasi varian Alpha yang paling berpotensi memengaruhi karakter biologis dari virus adalah H69-V70del, N501Y, dan P681H.¹⁵

Varian Alpha (B.1.1.7) memiliki kemampuan transmisi 43-82% lebih tinggi, namun tidak memengaruhi keparahan gejala penyakit.⁶ Pendapat berbeda disampaikan oleh studi lain, yaitu varian Alpha berpotensi meningkatkan keparahan dan mortalitas COVID-19.⁷ Gejala yang lebih sering dijumpai pada varian ini adalah batuk, nyeri tenggorokan, kelelahan (*fatigue*), dan mialgia. Sedangkan anosmia lebih jarang ditemukan. Secara epidemiologis, varian Alpha banyak ditemukan pada pasien berusia muda, namun tidak menutup kemungkinan bahwa ini merupakan artefak statistik. Tidak ada pengaruh signifikan dari varian ini terhadap kecepatan reinfeksi, muatan viral, dan deteksi oleh tes cepat diagnostik antigen. Namun pada tes RT-PCR, varian ini berpotensi tak terdeteksi karena gen

S meloloskan diri (*S-gene dropout*).⁶

Sebuah artikel pracetak terbitan Departemen Kesehatan Masyarakat Inggris menunjukkan vaksin Pfizer 93% efektif terhadap varian B.1.1.7 pada dua minggu setelah dosis kedua dan vaksin AstraZeneca 66% efektif terhadap B.1.1.7 pada dua minggu setelah dosis kedua. Namun kedua merek vaksin hanya 50% efektif terhadap gejala dari varian B.1.1.7 tiga minggu setelah dosis pertama.³⁵ Studi *in vitro* menunjukkan efikasi vaksin Moderna terhadap varian Alpha, namun terdapat penurunan level antibodi penetralisir secara signifikan terhadap varian ini, dikarenakan mutasi E484.³⁶

Beta (B.1.351)

Varian Beta (B.1.351) memiliki kemampuan transmisi 1,5 kali lebih tinggi dari *strain* referensi dan berpotensi meningkatkan laju fatalitas. Belum ada data terkait gejala yang dijumpai pada varian ini. Secara demografis, varian ini dijumpai pada pasien berusia muda. Satu studi menunjukkan reinfeksi oleh varian ini tidak tergantung terhadap status serologi. Kemampuan mendeteksi materi virus oleh RT-PCR maupun tes cepat diagnostik antigen tidak dipengaruhi oleh varian ini, namun dilaporkan muatan viral varian ini cenderung tinggi.⁶

Fitur signifikan dari varian tersebut adalah laju transmisi yang lebih tinggi. Varian ini mempunyai 12 mutasi non-sinonim dan satu delesi dibandingkan dengan *strain* referensi dari Wuhan. Sekitar 77% dari mutasi berlokasi di protein S [L18F, D80A, D215G, L242-244 del, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, dan A701V] dan sisanya berlokasi di ORF1a [K1655N], protein E [P71L], dan protein N [T205I]. Kebanyakan mutasi berada pada area imunodominan, yaitu NTD dan RBD sehingga varian ini diperkirakan dapat menghindari dari antibodi penetralisir dan membahayakan efikasi vaksin.¹⁵

Varian B.1.351 tidak hanya refrakter terhadap netralisasi antibodi monoklonal kebanyakan melawan NTD, namun juga oleh antibodi monoklonal individual melawan RBD, yang disebabkan oleh mutasi substitusi E484K. Lebih lanjut, dibandingkan dengan SARS-CoV-2 tipe liar, B.1.351 lebih resisten terhadap plasma konvalesen dan serum orang yang telah divaksin. B.1.351 dan berbagai varian yang muncul dengan mutasi serupa di protein S menghadirkan tantangan bagi terapi antibodi monoklonal dan mengancam efikasi dari vaksin yang tersedia saat ini.³⁷ Vaksin AstraZeneca dilaporkan tidak efektif melawan varian Beta, oleh karena itu distribusi vaksin ini dihentikan sementara di Afrika Selatan.³⁶

Gamma (P.1)

Varian ini memiliki 17 mutasi non-sinonim: [L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, dan V1176F] pada protein S, [S1188L, K1795Q, dan E5665D] di ORF1ab, [E92K] di ORF8, dan [P80K] di protein N; 1 delesi: [SGF 3675-3677del] di ORF1ab; dan empat mutasi sinonim. Gamma adalah varian SARS-CoV-2 yang mengakumulasi jumlah mutasi di protein S terbanyak (12 mutasi). Varian ini diprediksi meningkatkan laju reinfeksi, dan menurunkan efikasi dari terapi dan vaksin yang sudah tersedia sekarang.¹⁵

Varian Gamma (P.1) mempunyai kemampuan transmisi 2,6 kali dan kelipatannya lebih tinggi. Varian ini dilaporkan meningkatkan mortalitas namun hal ini bisa dikarenakan faktor kelebihan beban layanan kesehatan yang terjadi bersamaan. Belum ada data publikasi terkait gejala, persebaran demografi, laju reinfeksi, muatan viral, maupun deteksi oleh tes cepat antigen yang dipengaruhi oleh varian ini. Tes deteksi oleh RT-PCR mampu mengenali varian Gamma, tanpa efek berarti.⁶ Varian ini menunjukkan penurunan sensitivitas terhadap antibodi monoklonal, plasma atau serum dari pasien sembuh atau orang yang sudah divaksin.³⁸

Delta (B.1.617.2)

Alur virus yang diekstraksi di India mempunyai dua substitusi asam amino penting (L452R dan E484Q) di RBD pada protein S. Varian “bermutasi ganda” ini memiliki tiga subvarian (B.1.617.1, B.1.617.2, dan B.1.617.3), yang dibagi berdasarkan mutasi di protein S. Subvarian B.1.617.2 dinamakan varian Delta oleh WHO.^{2,15} Terdapat mutasi D614G, substitusi pada posisi 614, yaitu substitusi asam aspartat menjadi glisin, yang juga dimiliki oleh varian Alpha, Beta, dan Gamma. Mutasi ini dikaitkan dengan angka transmisi yang tinggi. Mutasi L452R meningkatkan afinitas protein S kepada reseptor ACE2 dan menurunkan

kemampuan sistem imun dalam mengenali virus. Mutasi P681R dapat meningkatkan infektivitas dari varian.^{15,39}

Di Maret 2021, deteksi varian ini sementara sesuai dengan kondisi peningkatan kasus, dan varian ini dilaporkan pada 15-20% sampel pasien. Belum ada data tentang pengaruh varian ini terhadap gejala klinis, keparahan penyakit, perubahan pada inang, dan dampak terhadap diagnosis.⁶

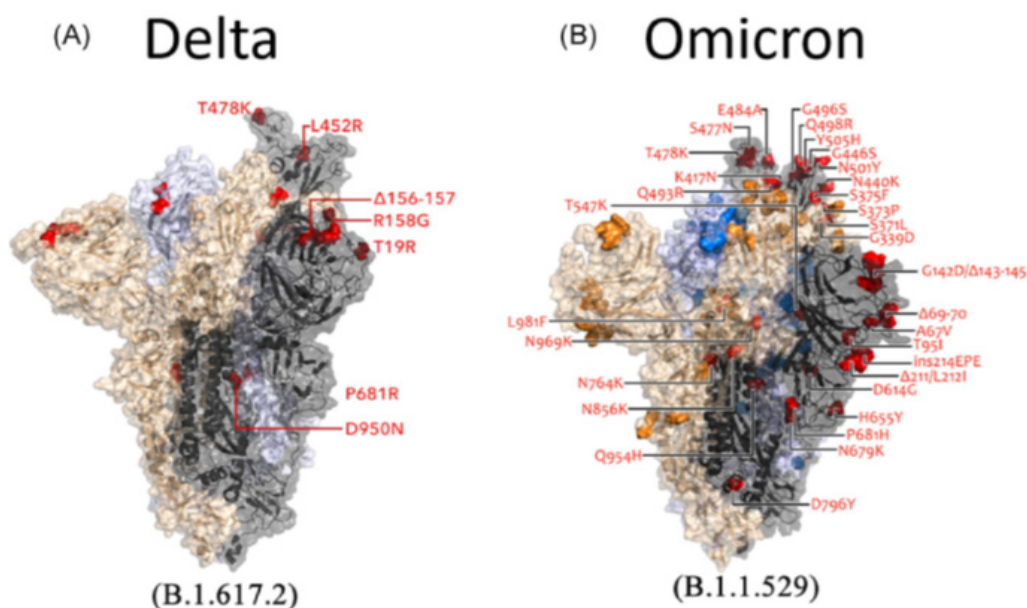
Sebuah artikel pracetak terbitan Departemen Kesehatan Masyarakat Inggris menunjukkan vaksin Pfizer 88% efektif terhadap varian B.1.617.2, dua minggu setelah dosis kedua dan vaksin AstraZeneca 60% efektif terhadap B.1.617.2 pada dua minggu setelah dosis kedua. Namun kedua merek vaksin hanya 33% efektif terhadap gejala dari varian B.1.617.2 tiga minggu setelah dosis pertama.³⁵

Omicron (B.1.1.529)

Varian Omicron ditetapkan sebagai VoC karena Omicron memiliki beberapa mutasi yang mungkin berdampak pada kecepatan penyebaran atau tingkat keparahan penyakit yang ditimbulkan. Variasi protein *spike* ditentukan oleh 30 mutasi (15 diantaranya terjadi di RBD), 3 delesi, dan 1 minor insersi.⁴⁰

Varian Omicron memiliki lebih dari 50 mutasi termasuk mutasi pada protein *spike* 26-32, substitusi asam amino, penghapusan, dan penyisipan kode gen [1,7]. Dari berbagai mutasi yang dicatat, hanya sekitar 12 yang sudah pernah terjadi pada varian sebelumnya. Mutasi kritis pada protein *spike* adalah G339D, S371L, S373P, S375F, K417 N, N440K, G446S, S477 N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, dan Y505H.⁴¹ Substitusi asam amino ini terjadi di regio RBD. Menariknya, Varian Omicron membawa mutasi yang ditemukan pada VoC lain yaitu Varian Alpha yang mengalami delesi pada protein *spike* posisi 69–70 yang mengarah pada *dropout* gen S atau kegagalan target gen S. Varian Omicron memiliki tiga mutasi kunci yang mirip dengan yang ditemukan di Beta dan Gamma yang dapat menetralkan kekebalan. Selain itu, varian Omicron mengalami mutasi dekat dengan situs pembelahan seperti pada varian Delta. Berdasarkan mutasi ini, diperkirakan bahwa Varian Omicron mungkin memiliki karakteristik yang mirip dengan semua varian lainnya, setidaknya pada tingkat molekuler.^{41,42}

Mutasi yang lebih banyak terjadi di protein S pada varian Omicron dibandingkan Delta mengindikasikan bahwa Varian Omicron mungkin resisten secara imunologis terhadap antibodi (Tabel 1).⁴⁰ Namun, studi yang dilakukan oleh Fratev, dkk. menunjukkan bahwa efek total mutasi klaster pada interaksi permukaan hACE2 mungkin serupa dengan varian Alpha.⁴³



Gambar 3. Perbandingan mutasi varian Delta dengan Omicron.⁴⁰

Varian Omicron memiliki persentase fraksi struktur alfa-heliks yang lebih tinggi (23,46%) daripada Varian Delta (22,03%), namun memiliki untaian yang lebih sedikit dan struktur protein yang lebih acak. Protein RBD pada varian Omicron memiliki komposisi alfa yang lebih besar (8,3%) daripada varian Delta (5,68%). Peningkatan struktur alfa-heliks tersebut menunjukkan bahwa varian ini lebih kuat bermutasi daripada urutan beta⁴⁴ meskipun dengan struktur protein yang lebih acak.^{45,46}

Gangguan pada urutan pengkodean protein S berkisar antara 468-473 dengan residu ISTEIYQA pada RBD varian Wuhan, 469-471 dengan residu EIY pada RBD varian Delta, dan tidak ada residu gangguan pada RBD varian Omicron. Gangguan residu urutan protein *spike* mengindikasikan stabilitas protein S dalam mengikat ACE2 yang berdampak pada tingkat patogenisitas dan virulensi.⁴⁰

Mutasi pada protein *spike* N211I, Y505H, dan N764K varian Omicron merusak fungsi protein yang sebenarnya. Terdapat 15 mutasi pada RBD varian Omicron termasuk N501Y yang berdampak pada peningkatan stabilitas protein dan kerentanan terinfeksi bagi manusia. Mutasi pada gen lainnya seperti G339D, S371L, S373P, S375F, N440K, G446S, T478K, G496S, dan Q498R juga meningkatkan risiko kerentanan terhadap penyakit bagi manusia. Sementara mutasi pada kode protein E484A mengakibatkan afinitas yang tinggi dengan hACE2 dibandingkan Varian Delta.⁴⁰

Transmembran glikoprotein S tipe I yang besar pada virus berstruktur selubung seperti varian Omicron akan menempel pada reseptor homolog permukaan sel inang sehingga memungkinkan fusi membran. Glikoprotein S juga mendorong respons imun pada sel

inang, menjadikannya target yang bagus untuk penetralan antibodi.⁴⁷ Pembelahan di situs S1/S2 menghasilkan formasi dari subunit permukaan S1, yang menempelkan virus ke permukaan reseptor sel inang dan komponen transmembran S2, yang memungkinkan membran sel virus dan sel inang untuk bergabung. Subunit S2 transmembran terdiri dari hidrofobik N-terminal, gabungan peptida, duplikat heptad HR1 dan HR2, domain transmembran (TM), dan ekor sitoplasma.^{40,48}

Adanya mutasi yang sangat banyak pada struktur gen dan pengodean protein di varian Omicron juga menunjukkan bahwa varian ini dapat berevolusi dengan cepat terutama apabila menginfeksi orang-orang dengan kondisi gangguan imunologi. Diperlukan studi lebih lanjut untuk mengkaji hubungan infeksi pada orang-orang dengan kondisi gangguan imunologi terhadap perkembangan mutasi virus.⁴⁰

KARAKTERISTIK VARIANTS OF INTERESTS (VOI) DARI SARS-COV-2

Lambda (C.37)

Varian Lambda (C.37) memiliki mutasi deleksi gen ORF1a (Δ3675-3677), yang juga dijumpai pada varian Alpha, Beta, dan Gamma. Terdapat mutasi deleksi baru dan mutasi non-sinonim multipel pada protein S virus varian Lambda (Δ246-252, G75V, T76I, L452Q, F490S, D614G, dan T859N).^{15,19} Mutasi L452Q dan F490S berada pada RBD, yang mana F490S dikaitkan dengan penurunan suseptibilitas terhadap netralisasi antibodi.¹⁹

Pada 15 Juni 2021, varian Lambda dikelompokkan

sebagai Vol oleh WHO.² Masih belum diketahui apakah varian Lambda lebih mudah menular atau bersifat patogenik dibandingkan varian lain, atau mampu untuk menghindari efek vaksin yang tersedia. Mengingat persebarannya yang cepat dan mendominasi di Peru antara Januari-April 2021⁴⁹, dan di negara Amerika Selatan lain yaitu Ekuador, Chili, dan Argentina, para ahli meyakini bahwa varian Lambda berpotensi menjadi VoC.¹⁹

Mu (B.1621)

Varian Mu (B.1.621) merupakan Vol² dengan akumulasi berbagai substitusi yang memengaruhi protein S, termasuk perubahan asam amino I95I, Y144T, Y145S dan insersi 146 N pada NTD, R346K, E484K dan N501Y pada RBD, serta P681H pada lokasi belahan S1/S2 di protein S. Peningkatan yang cepat dengan frekuensi dan fiksasi dalam waktu relatif singkat di beberapa kota memberi kesan dapat menimbulkan efek epidemiologis. Diperlukan studi lebih lanjut untuk mengetahui efek varian ini secara biologis maupun epidemiologis.²⁰

TRANSMISI VARIAN OMICRON

Varian Omicron menunjukkan potensi peningkatan reinfeksi dibandingkan varian lainnya.⁵⁰ Studi epidemiologi awal dari Afrika Selatan, Inggris dan Hongkong serta data pemodelan menunjukkan bahwa Omicron mungkin lebih menular daripada varian Delta.^{51–53} Badan Keamanan Kesehatan Inggris juga menilai bahwa Omicron setidaknya menular seperti Delta.⁵⁴

Di Afrika Selatan, perkiraan *reproductive number* (Re) untuk COVID-19 pada 18 November 2021 berkisar antara 1,38-1,65 untuk semua provinsi terkecuali Gauteng yang memiliki jumlah kasus Omicron tertinggi dengan perkiraan Re 2,33 (tidak dibedakan dengan varian lain saat perhitungan Re). Meskipun terjadi peningkatan pesat kasus Omicron di Afrika Selatan, bias sampel seperti misalnya pengambilan sampel yang terlalu banyak pada daerah dengan prevalensi kasus tertinggi, kemungkinan masih terjadi sehingga prevalensi sebenarnya dari varian ini masih belum diketahui secara pasti.⁵¹

Sementara di Inggris, studi model pertumbuhan logistik menggunakan data berbasis komunitas memperkirakan tingkat pertumbuhan kasus Omicron yang diindikasikan dari kegagalan target gene S pada pemeriksaan RT-PCR mencapai 141% per minggu. Meskipun hasil pemeriksaan RT-PCR berupa kegagalan penargetan Gene S tersebut tidak secara langsung menyatakan bahwa peningkatan penularan dan jumlah absolut kasus disebabkan oleh varian Omicron, hal tersebut dapat dianggap sebagai sinyal awal yang kuat dari

pertumbuhan Omicron.⁵⁵ Durasi yang lebih pendek dari infeksi hingga transmisi penularan juga dilaporkan oleh Badan Keamanan Kesehatan Inggris.⁵⁶ Selain itu, laporan media menyatakan bahwa jumlah kasus Omicron mungkin menjadi dua kali lipat setiap tiga hingga empat hari.⁵²

Kecepatan penularan Omicron juga terlihat pada kasus penularan antara dua turis yang tidak saling berkaitan yang dikarantina dengan kamar berhadapan di sebuah hotel karantina di Hongkong. Keduanya telah divaksinasi dengan dua dosis vaksin Pfizer-BioNTech, dan telah di-tes negatif COVID-19 melalui RT-PCR dalam waktu tiga hari sebelum kedatangan pada 11 November (kasus indeks, yang divaksinasi pada Juni 2021) dan 10 November (kasus sekunder, yang divaksinasi pada Mei 2021). Kasus indeks dinyatakan positif COVID-19 pada 13 November dengan muatan virus tinggi saat tanpa gejala dan diisolasi pada hari berikutnya. Kasus sekunder mengalami gejala ringan pada 17 November dan dinyatakan positif COVID-19 pada 18 November juga dengan muatan virus yang tinggi. Hasil pemeriksaan sekuens genomik menunjukkan kesamaan varian Omicron dengan perbedaan urutan genom hanya 1 nukleotida. Hasil investigasi (termasuk penelusuran kamera CCTV) mengkonfirmasi tidak ada interaksi sedikit pun di antara kedua orang ini. Satu-satunya kemungkinan adalah saat mereka membuka pintu untuk mengambil makanan dan saat pengujian RT-PCR dalam interval 3 hari meskipun mereka tidak diuji secara bersamaan. Sementara 12 individu lainnya yang dikarantina di lantai yang sama termasuk staf terkait, tidak terinfeksi COVID-19.⁵³

Dalam pemodelan mekanika kuantum yang menganalisis mekanisme pengikatan antara Omicron dan hACE2, Genovese, dkk.⁵⁷ menduga bahwa afinitas pengikatan dengan hACE2 pada varian Omicron lebih kuat dibandingkan Delta yang dapat berdampak pada penurunan efektivitas vaksin. Berikutnya, tiga studi pemodelan melaporkan afinitas pengikatan yang lebih tinggi pada reseptor human ACE2 (hACE2) oleh varian Omicron dibandingkan dengan Delta atau tipe awal dari yang ditemukan di Wuhan.^{40,57,58} Studi pemodelan komputasional oleh Kumar, dkk. membandingkan varian Delta dan Omicron yang memiliki kesamaan mekanisme pengikatan dengan hACE manusia. Hasil studi tersebut menyebutkan bahwa varian Omicron memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk hACE2 daripada varian Delta, yang dapat menyebabkan potensi transmisi lebih tinggi. Hal ini didukung oleh hasil studi *docking* yang menjelaskan bahwa mutasi yang terjadi pada protein Q493R, N501Y, S371L, S373P, S375F, Q498R, dan T478K berkontribusi signifikan terhadap tingginya afinitas terhadap reseptor ACE2 manusia. Dari penelitian sebelumnya, diketahui

bahwa protein spike RBD T470-T478 dan Y505 sebagai pengenalan spesifik SARS-CoV-2 oleh ACE-2. Dibandingkan dengan varian Delta, baik seluruh protein *spike* maupun regio RBD pada Omicron mencakup proporsi asam amino hidrofobik yang lebih tinggi di dalam inti protein, serta persentase struktur alfa-heliks yang lebih tinggi sehingga struktur yang dimiliki Varian Omicron pun lebih stabil dibandingkan varian lainnya.⁴⁰

Studi pemodelan molekul yang dilakukan Woo, dkk.⁵⁸ juga menemukan bahwa mutasi Omicron pada protein pengikat T478K, Q493K, dan Q498R secara signifikan meningkatkan afinitas ke reseptor ACE2 dan menggandakan potensi elektrostatis kompleks domain-ACE2 pengikatan reseptor, dibandingkan dengan strain Wuhan, dengan potensi meningkatkan transmisibilitas Omicron. Mutasi pada domain pengikatan reseptor (RBD) dan domain N-terminal (NTD) diduga berkaitan dengan resistensi terhadap antibodi penetralisir dan peningkatan penularan.

Jika melihat laju migrasi dan transmigrasi yang tinggi antarnegara dan benua, sulit untuk mengasumsikan bahwa pembatasan perjalanan di beberapa negara dengan kasus Omicron akan mencegah penyebaran virus secara signifikan. Larangan perjalanan secara langsung akan berdampak pada penurunan aktivitas sosial dan ekonomi terutama di negara-negara yang baru saja pulih dari gelombang COVID-19 sebelumnya. Dengan penyebaran yang cepat, varian Omicron diprediksi telah tersebar ke seluruh dunia. WHO merekomendasikan agar setiap negara melakukan pendekatan ilmiah berbasis risiko untuk penerapan kebijakan pembatasan perjalanan lintas negara dan benua serta rekomendasi untuk mengurangi risiko akuisisi ekonomi. Penggunaan masker, kebersihan tangan, menjaga jarak, pengaturan ventilasi ruangan masih menjadi cara konvensional yang ampuh untuk menangkai infeksi. Peningkatan masif vaksin COVID-19 juga diharapkan dapat mengurangi jumlah kasus dan kematian akibat COVID-19 meskipun belum diketahui lebih lanjut efektivitasnya dalam menangkai varian baru ini.²²

PATOGENESIS VARIAN OMICRON

Beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa meskipun memiliki daya transmisi yang lebih kuat dibandingkan varian-varian sebelumnya, varian Omicron menimbulkan gejala yang lebih ringan dan pada umumnya tidak bergejala.^{22,43,54} Gejala yang ringan tersebut salah satunya disebabkan karena terdapat struktur protein pada virus yang tidak mengalami mutasi sehingga dapat menginduksi mekanisme kerja sistem kekebalan tubuh

pasien yang terinfeksi.⁵⁹

Regio RBD pada struktur varian Omicron mengandung 11 dari 12 titik kontak protein spike dengan reseptor seluler hACE2. Sebanyak 4 dari 11 titik kontak tersebut mengalami mutasi yakni pada protein Q493K, Q498R, N501Y dan Y505H. Mutasi N501Y diidentifikasi sebagai penentu peningkatan transmisi virus karena berperan sebagai pengikat utama protein *spike* ke reseptor seluler ACE2.⁶⁰ Temuan ini menunjukkan bahwa virus yang mengikat reseptor ACE2 terutama dipengaruhi oleh mutasi spesifik yang memperkuat interaksi protein spike virus dengan reseptor ACE2.⁶¹

Terdapat urutan asam amino penting pada regio RBD yaitu peptida "NYNYLYRLF" (urutan 448-456). Peptida ini diperkaya oleh Tirosin (Y) dan membawa dua situs kontak (Y449 dan Y453) dan dikenal sebagai peptida NF9 (10). Peptida NF9 dapat menstimulasi imunitas tubuh pasien yang terinfeksi dengan meningkatkan produksi sitokin yang berasal dari sel T CD8+, seperti Interferon (IFN- γ), TNF- α dan Interleukin-2 (IL-2).⁵⁹ Berbeda dengan Delta, pada Varian Omicron struktur peptida NF9 tidak mengalami mutasi sehingga keberadaan peptida NF9 dapat menginduksi aktivasi awal sistem imunitas dan produksi sitokin yang efisien, yang mengarah terhadap ketepatan respons imun sehingga dapat mengurangi patogenesis virus SARS-CoV-2.⁶¹

Struktur varian Omicron juga dikaitkan dengan kelemahannya berikatan dengan reseptor seluler ACE2 di sel paru-paru dan saluran pernapasan bawah, sehingga mengurangi tingkat keparahan penyakit COVID-19 yang ditimbulkan. Pertama-tama protein *spike* berikatan dengan reseptor seluler ACE2 dan TMPRSS2,⁶² yang merupakan penentu infektivitas virus. Rute masuk melalui membran plasma dan transmisibilitas sangat tergantung pada *polybasic cleavage site* (PBCS) antara subunit protein S1 dan S27-9. Pembelahan protein *spike* terjadi sebelum pelepasan virion dari produsen sel sesuai dengan rute masuk endosom, yang tidak memerlukan pembelahan *spike* protein virus.⁶³⁻⁶⁵ Fusi membran plasma memungkinkan virus menghindari faktor restriksi dalam endosom.⁶⁴ Studi Bo Meng, dkk.⁶³ menunjukkan bahwa varian Omicron memiliki struktur protein *spike* yang belum terbelah, berbeda dengan varian Delta dan Wuhan-1. Struktur protein *spike* yang belum terbelah membuat afinitas pengikatan dengan ACE2 dan TMPRSS2 di sel-sel paru lebih sulit. Hal itulah yang menyebabkan infeksi SARS-CoV-2 pada sel-sel paru *Cultured Human Airway Epithelial Cells/Calu-3* (yang tidak mengekspresi reseptor ACE2 dan TMPRSS2) relatif lebih rendah pada varian Omicron dibandingkan varian Delta. Selain itu,

jumlah mRNA ACE2 dan TMPRSS2 pada sel-sel paru juga lebih rendah dibandingkan dengan saluran napas atas.

Uji klinis yang dilakukan oleh McMahan, dkk.⁶⁶ mengkaji tingkat keparahan dan patogenesis varian Omicron terhadap sekelompok hamster berjenis *Golden Syrian*. Hasil studi menunjukkan bahwa varian Omicron lebih sedikit patogenik dibandingkan varian-varian sebelumnya. Infeksi varian Omicron tidak mengakibatkan penurunan berat badan yang signifikan, bahkan pada kadar muatan virus yang 100 kali lebih tinggi dari dosis awal. Sementara varian Alpha, Beta, dan Delta menyebabkan penurunan berat badan yang substansial.

Berdasarkan studi dari Bo Meng, dkk.⁶³ dan McMahan, dkk.⁶⁶ dapat diindikasikan bahwa infeksi Omicron menyebabkan replikasi virus yang kuat di saluran pernapasan atas dan bawah, tetapi dengan muatan virus yang lebih tinggi pada hidung dan lebih rendah pada paru-paru dibandingkan dengan varian sebelumnya. Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa infeksi varian Omicron dapat menyebabkan peningkatan gejala klinis pada saluran pernapasan atas; tetapi mengurangi atau bahkan tidak timbul gejala klinis pada saluran pernapasan bagian bawah. Namun demikian, infeksi Omicron masih bersifat patogen pada paru-paru, termasuk flek yang tersebar merata serta degenerasi sel epitel bronkiolus dan endotelium paru.

Hasil studi ini sejalan dengan studi awal sebelumnya yang menyebutkan bahwa varian Omicron memang lebih menular, tetapi gejala yang ditimbulkan tidak separah seperti varian sebelumnya.⁶⁷ Penelitian berikutnya diperlukan untuk meneliti lebih lanjut mengenai mekanisme patogenesis infeksi varian Omicron SARS-CoV-2 pada tingkat molekuler.⁶⁶

Sementara itu terkait risiko reinfeksi, studi pemodelan yang dilakukan oleh Pulliam, dkk.⁶⁸ menggunakan data surveilans rutin di Afrika Selatan menunjukkan terdapat kasus yang dicurigai merupakan reinfeksi karena dalam periode 90 hari terdapat 2 pemeriksaan spesimen yang keduanya terkonfirmasi COVID-19. Pada 4 Maret 2020 dan 27 November 2021, terdapat 1 kasus reinfeksi diantara 35.338 orang yang terkonfirmasi dan 332 orang dengan dua kali reinfeksi di antara 2.796.982 orang yang terkonfirmasi dalam periode 90 hari sebelum 27 November 2021.

Dapat dikatakan bahwa risiko reinfeksi pada individu sebanding dengan tingginya jumlah kasus meskipun belum ditemukan bukti bahwa varian Omicron dapat mengurangi tingkat kekebalan pada populasi seperti yang terjadi pada varian Beta dan Delta. Namun pada November 2021, kejadian harian reinfeksi terhadap varian Omicron telah meningkat dengan *risk ratio* sebesar 2,39 (IK 95% 1,88-3,11) sehingga dapat diindikasikan bahwa Omicron

memiliki kemampuan untuk menurunkan kekebalan dari infeksi sebelumnya.¹⁷

FAKTOR RISIKO VARIAN OMICRON

Studi dari Gao, dkk.⁶⁹ menunjukkan bahwa negara dengan infrastruktur kesehatan masyarakat yang lemah, tingkat vaksinasi yang rendah dan populasi orang dengan gangguan imunologi yang banyak merupakan faktor risiko timbulnya varian baru. Oleh karena itu, penting untuk merumuskan strategi berbasis sains untuk melawan varian Omicron. Diperlukan penilaian risiko untuk mengembangkan kebijakan penanggulangan varian baru ini. Program imunisasi massal, pembatasan kegiatan publik dan perjalanan, perluasan pemeriksaan genomik, peningkatan pelayanan dan biaya kesehatan perlu diprioritaskan.⁷⁰

GEJALA KLINIS DAN KARAKTERISTIK PASIEN OMICRON

Sebagian besar kasus varian Omicron tidak menunjukkan gejala pada saat pengujian atau hanya melaporkan gejala ringan.^{55,71-73} Namun, kasus Omicron yang dirawat di rumah sakit telah dilaporkan di Afrika Selatan.⁷⁴ Namun WHO belum menginformasikan kematian yang disebabkan oleh varian ini.⁷⁵ Durasi perawatan yang lebih lama diperlukan untuk menilai tingkat keparahan infeksi Omicron secara lebih akurat.⁵⁴

Di wilayah Uni Eropa, 50% dari total kasus Omicron tidak menunjukkan gejala dan sisanya hanya melaporkan gejala ringan.⁷⁶ Data awal Desember dari Distrik Tshwane, Provinsi Gauteng di Afrika Selatan melaporkan 3 kasus Omicron di antara 42 pasien di bangsal COVID-19 dan hanya 1 dari 42 pasien yang berada di unit perawatan intensif pada saat pelaporan.⁷⁴ Studi kohort lainnya di Afrika Selatan terhadap sejumlah mahasiswa menunjukkan mereka yang terinfeksi varian Omicron mengalami gejala ringan, termasuk kelelahan.⁷⁷ Namun meskipun varian ini menimbulkan gejala ringan yang tidak seperti pada varian Beta dan Delta, sebagian besar data menunjukkan bahwa terdapat peningkatan risiko reinfeksi.⁶⁸

Tim respons COVID-19 CDC melaporkan karakteristik 43 pasien pertama di Amerika Serikat yang terinfeksi Varian Omicron sebagaimana berikut: proporsi kelompok umur tertinggi yaitu 18-39 tahun 58% (25 orang) dan terendah pada kelompok umur <18 tahun dan >65 tahun masing-masing sebesar 9% (4 orang).⁷⁸ Namun studi yang dilakukan oleh Espenhain, dkk.⁶⁷ menyebutkan sebaliknya, bahwa proporsi kelompok umur tertinggi kedua dari 785 pasien varian Omicron pertama di Denmark berada pada kelompok usia 50-64 tahun (18%). Sementara proporsi

kelompok umur tertinggi pasien varian Omicron menurut studi tersebut juga berada pada kelompok umur 20-29 tahun (27%).

Laporan dari CDC COVID-19 Response Team menunjukkan proporsi perempuan yang terinfeksi lebih besar yaitu 58% (12 orang) dibandingkan laki-laki 40% (17 orang).⁷⁸ Namun sebaliknya, studi dari Laura, dkk.⁶⁷ menyebutkan proporsi perempuan (45%) lebih rendah dibandingkan laki-laki (55%). Tanggal paling awal timbulnya gejala adalah 15 November pada pasien dengan riwayat perjalanan luar negeri. Terdapat 14 orang (33%) yang memiliki riwayat perjalanan luar negeri dalam kurun waktu 14 hari sebelum timbulnya gejala atau sebelum terkonfirmasi positif. Temuan ini juga didukung dengan hasil studi di Denmark yang menunjukkan 77% pasien varian Omicron memiliki riwayat perjalanan luar negeri. Pada orang yang memiliki riwayat perjalanan, proporsi tertinggi ditemukan pada kelompok yang sudah divaksinasi yaitu 47% (20 orang) dan yang sudah mendapatkan booster yaitu 33% (14 orang). Hasil studi Laura, dkk.⁶⁷ juga menyebutkan proporsi tertinggi pasien varian ini berasal dari kelompok yang sudah divaksinasi dosis lengkap (76%) dan hanya 14% yang belum divaksinasi sama sekali. Sebanyak 5 dari 14 orang telah menerima dosis booster <14 hari sebelum timbulnya gejala. Sementara berdasarkan riwayat terinfeksi, mayoritas pasien terkonfirmasi belum pernah terinfeksi COVID-19 sebelumnya (49%), serupa dengan studi yang dilakukan oleh Laura, dkk.⁶⁷ yang mana proporsi pasien yang belum pernah terinfeksi COVID-19 adalah sebesar 96%.

Gejala yang paling sering dilaporkan adalah batuk, kelelahan, dan hidung tersumbat atau pilek. Satu pasien yang divaksinasi dirawat di rumah sakit selama dua hari, dan tidak ada kematian dilaporkan hingga saat ini. Hasil investigasi kasus menelusuri faktor risiko pajanan terkait riwayat perjalanan internasional dan domestik, acara publik besar, dan transmisi rumah tangga.⁷⁸

Studi yang dilakukan oleh Maslo, dkk.⁷⁹ di Afrika Selatan terkait karakteristik pasien rawat inap varian Omicron dibandingkan dengan pasien pada gelombang COVID-19 sebelumnya menunjukkan bahwa jumlah pasien yang dirawat di rumah sakit selama periode awal setiap gelombang berbeda (2.351 dalam gelombang 4 yang disebabkan varian Omicron vs. 6.342 di gelombang 3 yang disebabkan varian Delta). Sebanyak 68-69% pasien yang terkonfirmasi COVID-19 datang ke unit gawat darurat rumah sakit pada periode gelombang ketiga vs. 41,3% pada gelombang keempat. Namun pasien yang dirawat pada gelombang keempat lebih muda dengan rerata usia 36 tahun dibandingkan gelombang ketiga yaitu 59 tahun

($p < 0,001$) dengan proporsi perempuan yang lebih tinggi.

Secara signifikan, lebih sedikit pasien dengan komorbiditas yang dirawat pada gelombang keempat dan proporsi yang mengalami kondisi ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) lebih rendah (31,6%) pada gelombang keempat dibandingkan gelombang ketiga (91,2%) ($p < 0,001$). Dari 971 pasien yang dirawat di gelombang keempat, 24,2% divaksinasi dan 66,4% tidak divaksinasi, serta status vaksinasi tidak diketahui sebesar 9,4%. Proporsi pasien yang membutuhkan terapi oksigen secara signifikan menurun (17,6% di gelombang keempat vs. 74% di gelombang ketiga; $p < 0,001$) seperti halnya persentase yang memakai ventilator. Proporsi pasien yang masuk ke unit perawatan intensif adalah 18,5% pada gelombang 4 vs. 29,9% di gelombang 3 ($p < 0,001$). Median lama rawat inap (*length of stay/LOS*) pada gelombang keempat selama 3 hari, menurun dibandingkan sebelumnya sekitar 7-8 hari. Terakhir, tingkat kematian terjadi sebesar 19,7% di gelombang 1, 29,1% di gelombang 3, dan turun menjadi 2,7% di gelombang keempat.⁷⁹

Studi lainnya menunjukkan satu kasus rawat inap Omicron telah dilaporkan di Islandia.⁸⁰ Namun, sebagian besar pasien kasus ini sudah divaksinasi lengkap dan bukan merupakan lansia, sehingga dampak Omicron terhadap keparahan penyakit pada kelompok komorbid dan lansia masih belum diketahui.⁷⁶

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah perbedaan gejala klinis dan tingkat keparahan penyakit yang dialami pada pasien varian Omicron dipengaruhi oleh kekebalan alami akibat gelombang COVID-19 yang sudah pernah ada sebelumnya atau memang varian Omicron kurang patogen dibandingkan varian sebelumnya. Sebagaimana diketahui bahwa 44,3% populasi dewasa di Afrika Selatan telah divaksinasi per Desember 2021 serta >50% telah terpapar COVID-19 sebelumnya).⁷⁹

VARIAN COVID-19 DAN KOMORBIDITAS

Infeksi virus SARS-CoV-2 memberikan dampak metabolik bagi tubuh pasien. Hal ini berhubungan dengan kondisi hiperinflamasi yang diakibatkan oleh infeksi COVID-19. Berbagai varian SARS-CoV-2 yang terjadi akibat mutasi genetik virus terutama pada protein *spike* (dan regio RBD) dapat menimbulkan konsekuensi keparahan klinis yang lebih besar karena adanya ikatan S-RBD dengan hACE2 yang lebih kuat. Selain itu, adanya mekanisme pelarian imun yang terkait dengan perubahan potensi antigenisitas protein S-RBD yang mengalami mutasi berpotensi menyebabkan gangguan pembentukan antibodi netralisasi. Hal ini dapat mengganggu klirens

virus. Gangguan klirens virus menyebabkan replikasi virus yang lebih tinggi, yang diikuti invasi virus pada sel-sel organ target terutama sistem respirasi, dan diikuti aktivasi sistem inflamasi tubuh sehingga menyebabkan badai sitokin dan kegagalan multi organ. Kondisi ini memiliki dampak serius pada metabolisme tubuh, terutama pada individu yang sebelumnya telah memiliki faktor risiko seperti diabetes, prediabetes, obesitas, hipertensi, penyakit ginjal kronik, dan komorbiditas lainnya. Namun, hubungan antara komorbiditas dengan keparahan klinis pada varian COVID-19 masih menjadi pertanyaan.

Kompleksitas fenotip klinis infeksi SARS-CoV-2 bergantung pada berbagai faktor utama yaitu faktor pejamu, virus, dan lingkungan. Respons imun protektif pejamu berperan esensial untuk mengeliminasi virus sebelum berkembang ke fase selanjutnya. Pasien usia lanjut dan memiliki komorbiditas memiliki risiko gangguan respons imun. Obesitas, diabetes mellitus, dan hipertensi merupakan faktor prediktor utama luaran klinis buruk infeksi COVID-19, dan hal ini terkait dengan gangguan respons imun serta kondisi proinflamasi. Faktor risiko pada pejamu yang lain adalah merokok, komorbiditas kanker, dan kondisi imunodefisiensi lainnya, serta respons imun yang terbentuk akibat vaksinasi.

Data mengenai determinan faktor pada virus seperti variasi genetik dan muatan virus terhadap severitas infeksi COVID-19 masih bervariasi hasilnya. Berbagai studi mempelajari hubungan komorbiditas dengan luaran klinis pada infeksi varian COVID-19. Studi kohort prospektif observasional di UK terhadap 3.371 wanita hamil menunjukkan bahwa keparahan infeksi lebih tinggi pada varian Delta ($n=171$, 45%) dibandingkan *wild-type* ($n=1.435$, 24,45%) dan varian Alpha ($n=1.765$, 35,8%) dengan risiko pneumonia, kebutuhan alat bantu napas, dan rawat inap ICU yang lebih tinggi. Selama periode Delta, sebagian besar wanita hamil yang memerlukan rawat di rumah sakit berusia ≥ 35 tahun (22,9%). Sebagian besar pasien yang terinfeksi pada ketiga periode tersebut *overweight* atau obes. Sementara itu, proporsi rawat inap pada Varian Alpha dan Delta lebih tinggi dibandingkan varian *Wild-type* yaitu berturut-turut 14%, 13,5% dan 11,8%.⁸¹

Studi dari Gunadi, dkk.⁸² di Indonesia terhadap 161 subjek (69 varian Delta vs. 92 varian non-Delta) menunjukkan bahwa Ct value varian Delta lebih rendah dibandingkan varian non-Delta, yang mengindikasikan muatan virus lebih tinggi pada varian Delta yang dapat meningkatkan transmisibilitas. Adanya komorbiditas diabetes meningkatkan risiko hospitalisasi pada seluruh subjek (OR 3,6 (IK 95% 1,02-12,5, $p=0,036$). Selain itu,

berbagai komorbiditas seperti usia 65 tahun, obesitas, diabetes, dan hipertensi merupakan faktor prognostik kuat mortalitas COVID-19.

Sementara itu, pengaruh komorbiditas terhadap luaran klinis varian Omicron masih sedikit datanya. Studi dari Meksiko yang melibatkan 350 subjek COVID-19 varian (31% Delta dan 69% Omicron) melaporkan bahwa tidak ada perbedaan persentase komorbiditas serta distribusi usia dan jenis kelamin antara pasien terinfeksi varian Omicron dengan varian Delta ($p=0,73$). Studi tersebut menyimpulkan bahwa tidak ada komorbiditas yang spesifik pada varian tertentu.¹⁷

Studi di Indonesia dari Gunadi, dkk.⁸² pada 51 orang pasien terinfeksi COVID-19 yang mengalami mutasi multipel protein S didapatkan bahwa risiko hospitalisasi meningkat pada pasien hipertensi, diabetes, dan penggunaan antikoagulan. Sementara itu, risiko mortalitas meningkat seiring usia, penggunaan antikoagulan, steroid, dan diabetes.

Studi lain dari Auvigne di Perancis melaporkan hal serupa. Pada studi yang melibatkan 149.064 subjek tersebut, didapatkan bahwa distribusi kasus berdasarkan ada tidaknya komorbiditas menunjukkan data yang serupa antara varian Delta dengan varian Omicron, yaitu persentase pasien tanpa komorbiditas 85% vs. 87%, risiko medium 12% vs. 11%, dan risiko sangat tinggi 2,8% vs. 2,4% berturut-turut untuk varian Delta dan varian Omicron. Pada seluruh subjek, komorbiditas meningkatkan risiko luaran klinis buruk. Pada kelompok usia 18-79 tahun, komorbiditas risiko sangat tinggi meningkatkan risiko sebesar 3,7 kali lebih besar, sedangkan risiko medium 2,8 kali lebih besar. Risiko ini lebih kecil pada kelompok usia >80 tahun, yaitu 1,24 kali dan 1,72 kali lebih besar pada risiko sangat tinggi dan risiko medium. Komorbiditas yang termasuk risiko sangat tinggi adalah kanker, keganasan hematologi, menjalani kemoterapi, penyakit ginjal kronik, dialisis kronik, transplantasi organ solid, penerima sel punca alogenetik hematopoietik, penyakit kronik lainnya yang melibatkan dua atau lebih kegagalan organ, serta sindrom Down. Sementara itu, komorbiditas risiko medium meliputi obesitas, diabetes, penyakit ginjal kronik, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dan gagal napas, hipertensi, serta gagal jantung. Peningkatan risiko mengalami infeksi COVID-19 serius pada pasien yang mengalami komorbiditas ini juga telah disampaikan pada studi-studi sebelumnya dan dapat meningkatkan risiko hospitalisasi 6 kali lebih besar.^{83,84} Pada seluruh subjek, didapatkan luaran klinis yang serius pada varian Omicron lebih rendah dibandingkan varian Delta baik pada usia <80 (HR 0,13; IK 95% 0,09-0,18) atau di atas 80 tahun (HR 0,30;

IK 95% 0,17-0,54).⁸⁴

Studi dari Wolter, dkk.⁸³ di Afrika Selatan terhadap 38,282 subjek (29.721 varian SGTF dan 1.412 non-SGTF) menunjukkan bahwa varian SGTF berhubungan dengan risiko keparahan infeksi yang lebih rendah. Pada seluruh subjek, baik varian SGTF maupun non-SGTF, adanya komorbiditas (hipertensi, diabetes, penyakit jantung kronik, penyakit ginjal kronik, asma, PPOK, malignansi, HIV, dan tuberkulosis) meningkatkan risiko luaran buruk pada rawat inap rumah sakit (*adjusted* OR 2,8; IK 95% 2,0-4,0; $p < 0,001$).

Veneti, dkk.⁸⁵ mempelajari interaksi antara varian, komorbiditas, usia dengan status vaksinasi pada pasien varian Omicron dibandingkan varian Delta terhadap risiko rawat inap rumah sakit. Didapati bahwa komorbiditas meningkatkan risiko hospitalisasi pada pasien yang belum mendapatkan vaksinasi lengkap sebelum didapatkan hasil positif infeksi COVID-19. Hal ini menekankan kembali pentingnya vaksinasi terutama pada populasi dengan komorbiditas.

TROMBOSIS ARTERI DAN VENA PERIFER PADA COVID-19

Koagulopati telah diamati selama perjalanan klinis COVID-19 yang mengarah ke salah satu komplikasi hebat berupa trombosis. Imunotrombosis ini disebabkan oleh pelepasan sitokin, aktivasi sel endotel, dan peningkatan jumlah neutrofil ekstraseluler. Hal ini mungkin memainkan peranan utama dalam perkembangan trombosis pada COVID-19. Proses trombosis ini secara klinis menghasilkan berbagai peristiwa trombotik di organ yang menyebabkan peningkatan morbiditas dan kematian. Kejadian trombosis yang paling umum pada infeksi COVID-19 adalah tromboemboli vena (TEV). Beberapa penelitian sudah melaporkan bahwa TEV terjadi pada 20-43% pasien COVID-19, dengan mayoritas berupa emboli paru yang terjadi pada pasien COVID-19 berat, dan terkait dengan pembekuan sirkuit ekstra-korporeal.⁸⁶ Fenomena lain yang memprihatinkan adalah emboli yang terjadi dalam bentuk trombus mikrovaskuler/pembuluh darah kecil lebih sering daripada trombus pembuluh darah besar yang ditemukan pada otopsi post-mortem. Trombosis arteri lebih jarang dilaporkan. Insiden kumulatif keseluruhan dari trombosis arteri adalah 3,7%.⁸⁷ Studi lain melaporkan insiden stroke pada infeksi COVID 19 adalah 2,5% dan sindrom koroner akut dan infark miokard adalah 1,1% serta insiden iskemia ekstremitas akut yang lebih tinggi dibandingkan sebelum era pandemi. Studi-studi tersebut melaporkan bahwa trombosis arteri tampaknya tidak terkait dengan usia yang lebih tua atau penyakit penyerta yang sudah lanjut.⁸⁸

ISKEMIA MESENTERIKA AKUT PADA INFEKSI COVID 19

Iskemia mesenterika akut (IMA) adalah komplikasi yang jarang tetapi sangat parah dari infeksi COVID-19. Tinjauan sistematis terhadap 36 penelitian yang melaporkan 89 pasien IMA terkait infeksi COVID-19, mendapati 55 pasien mengalami IMA saat dirawat di ICU, 8 kasus pada pasien yang sebelumnya dirawat di rumah sakit karena COVID-19 dan sedang menjalani terapi antikoagulan, serta 26 kasus timbul sebagai gejala awal infeksi COVID-19 atau setelah selesai perawatan pneumonia COVID-19 dan antikoagulan sudah dihentikan.⁸⁹

Beberapa temuan signifikan dalam penelitian ini yaitu terdapat perbedaan ciri anatomis antara pasien rawat inap dan non-rawat inap. Pada pasien ICU, sebagian besar kasus IMA memengaruhi usus besar saja pada 56% pasien dan pembedahan diperlukan pada 95,4% kasus dibandingkan dengan pasien yang tidak dirawat di rumah sakit dengan IMA yang memengaruhi usus kecil pada 80% pasien dengan tromboemboli vena splanknik atau arteri dan merespon baik terhadap antikoagulan konservatif sebesar 38,4%. Mortalitas 54,4% pada kelompok rawat inap dan 21,7% pada kelompok non rawat inap ($p < 0,001$).⁸⁹

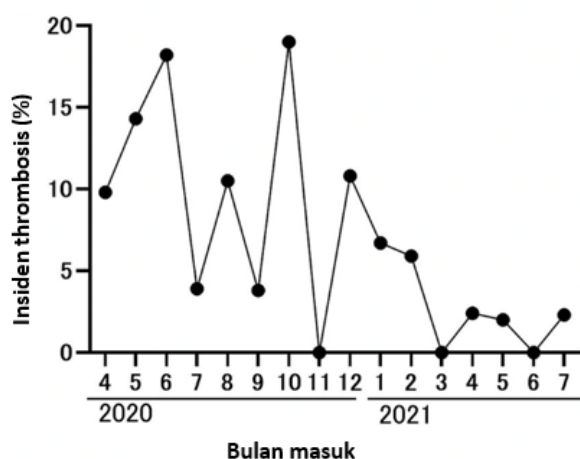
ISKEMIA TUNGKAI AKUT PADA INFEKSI COVID-19

Tinjauan sistematis iskemia ekstremitas akut pada infeksi COVID-19 melaporkan demografi klinis yang mencakup 34 laporan kasus/serial kasus dengan total 197 pasien untuk dianalisis. Rerata usia pasien adalah 61,6 tahun dengan insiden penyakit penyerta yang rendah. Ekstremitas yang terkena adalah 73,9% ekstremitas bawah; 18,5 ekstremitas atas; dan 6,5% tungkai bawah bilateral.⁹⁰ Terapi medis dipilih sebagai terapi lini pertama sebanyak 41,8% kasus yang sebagian besar adalah pasien sakit kritis sehingga pengobatan medis dipilih. Angka kematian mencapai 31,4% yang lebih tinggi dari kematian pada populasi non-COVID yang dilaporkan 5-9% dalam literatur.⁹¹ Peningkatan angka kematian pada COVID 19 ini dapat dikaitkan dengan beberapa faktor, seperti keterlambatan ruang gawat darurat karena penguncian atau ketakutan untuk mendekati rumah sakit karena risiko kontaminasi yang tinggi. Pilihan intervensi bedah didasarkan pada status klinis pasien dan etiologi ALI. Penelitian ini menemukan bahwa angka reoperasi 10,5% dan angka amputasi 23,5%, dengan mayoritas adalah amputasi mayor. Data ini adalah bukti bahwa revaskularisasi sangat rendah dibandingkan dengan penelitian sebelumnya pada populasi non-COVID.⁹²

KOMPLIKASI TROMBOSIS BERDASARKAN VARIAN COVID-19

Karakteristik klinis COVID 19 yang disebabkan oleh VoC/Vol belum sepenuhnya dapat dijelaskan, termasuk kejadian trombotik. Sebuah studi observasional retrospektif pusat tunggal di Jepang yang melibatkan 516 pasien COVID 19 menggambarkan temuan mereka. Dari semua pasien, 32 pasien (5,3%) mengalami 42 kejadian tromboemboli yang ditemukan pada pasien yang lebih tua dan dengan kondisi pernapasan berat. Dari seluruh kejadian tromboemboli, terdiri dari 7 kejadian trombotik vena dalam, 2 kejadian trombotik aortik, 2 kejadian infark limpa, 1 kejadian obstruksi arteri perifer, dan 1 kejadian infark ginjal. Sisanya adalah sindrom koroner akut (8 kejadian), tromboemboli paru (15 kejadian), trombotik intrakardial (2 kejadian), dan infark serebral (4 kejadian). Temuan lain dari penelitian ini adalah kejadian trombotik menurun sejak awal pandemi.⁹³

Dari seluruh subjeknya, 152 pasien (29,45%) adalah VoC/Vol COVID-19 yang terdiri dari strain alfa (VoC), strain R.1 (Vol), dan strain delta (VoC). Studi ini melaporkan bahwa VoC/Vol COVID-19 dan non-VoC/Vol COVID-19 memiliki insiden trombotik yang signifikan, tetapi secara tak terduga lebih rendah pada VoC/Vol COVID-19 (2 vs. 30 pasien; 1,3% vs. 8,2%; $p=0,003$). Kelompok VoC/Vol COVID-19 mendapat terapi antikoagulan dosis lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya (19% vs. 6,6%; $p<0,001$).⁹³ Ini mungkin mencerminkan perbedaan karakteristik trombotik di antara strain COVID-19 dan/atau meningkatnya penggunaan antikoagulan terapeutik yang mencegah kejadian trombotik. VoC/Vol mungkin mengurangi sifat trombotik alih-alih meningkatkan afinitas pengikatan ACE2 yang meningkatkan infektivitas. Tetapi pernyataan ini membutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengklarifikasi perbedaan sifat trombotik



Gambar 4. Grafik perbandingan insiden trombotik selama 2020-2021

di antara varian COVID 19. Hingga saat ini, belum ada penelitian yang mengidentifikasi kejadian trombotik di antara berbagai varian strain COVID 19.

DIAGNOSIS TERKINI

Tes molekuler dan antigen saat ini untuk SARS-CoV-2 dapat mendeteksi Omicron.¹⁷ Metode ini didasarkan pada *rapid* skrining untuk kegagalan target gen S (*S-gene targeted failure*) oleh pemeriksaan *Real-Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Semua jenis pemeriksaan diagnostik menggunakan RT-PCR SARS-CoV-2 dapat mendeteksi varian ini.⁴²

Namun untuk validasi lebih lanjut diperlukan pemeriksaan genomik sekuensing. Spesimen yang didapati kegagalan deteksi pada gen S kemungkinan merupakan varian Omicron walaupun kegagalan deteksi tersebut tidak menjadi indikator penentu utama terhadap varian ini. Penentuan varian Omicron dapat dicirikan pada mutasi delesi gen 69-70 yang berdampak pada amplifikasi target gen S dalam pemeriksaan PCR, meskipun kondisi yang sama juga dialami oleh varian Alpha.⁷⁸ Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi dampak varian ini pada tes diagnostik lain seperti rapid antigen.⁴² Tes rapid antigen memerlukan evaluasi terkait validitasnya dalam mendeteksi kasus Omicron.⁹⁴

Studi yang dilakukan oleh Tung Phan, dkk.⁹⁵ mencoba mengembangkan pemodelan diagnostik RT-PCR untuk mendeteksi varian Omicron. Batas deteksi varian Omicron SARS-CoV-2 pada mesin RT-PCR adalah 2 sampel/ μ l. Panel yang digunakan dalam pengujian ini adalah Varian AccuPlex™ SARS-CoV-2. Kegagalan deteksi pada target gen S (*S-Gene targeted failure/SGTF*) dikarenakan mutasi yang menyebabkan delesi pada posisi gen 69-70 merupakan ciri khas yang dapat diasumsikan untuk mendeteksi Varian Omicron, namun kondisi ini juga dapat ditemukan pada varian B.1.1.7 (Alpha). Namun pada varian Omicron, kegagalan deteksi karena delesi pada target gen 69-70 juga disertai penyisipan target gen ins214EPE. Hal inilah yang menjadi dasar pengembangan pemodelan diagnostik RT-PCR yang mampu mendeteksi delesi pada target gen 69-70 dan penyisipan gen ins214EPE pada spike protein varian Omicron.⁹⁶ Idealnya, pemeriksaan *next genome sequencing* (NGS) dapat dilakukan untuk mengidentifikasi perbedaan struktur genomik antara Omicron dengan varian yang sudah pernah ada sebelumnya, dengan struktur yang mirip seperti varian Alpha dan Delta.⁹⁵

TATA LAKSANA TERKINI

Sebenarnya, masih terlalu dini untuk mengetahui tentang efektivitas arus rejimen pengobatan tetapi

berdasarkan bukti awal, reseptor IL-6 *blocker* dan kortikosteroid masih akan efektif dalam mengurangi tingkat keparahan penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh varian Omicron.⁷⁷ Beberapa literatur menunjukkan bahwa varian Omicron cenderung rentan terhadap terapi antibodi monoklonal, sementara varian lain mungkin tidak berhasil berdasarkan data dari varian lain dengan mutasi yang jauh lebih sedikit di RBD.⁹⁷ Studi yang dilakukan Pushpendra, dkk.⁹⁸ menunjukkan bahwa pemberian albumin secara intravena dapat digunakan sebagai terapi antivirus yang secara efektif dapat menargetkan jaringan ekstraseluler dan komponen virus pada pasien SARS-CoV-2.

The Food and Drug Administration (FDA) dari Amerika Serikat telah mengeluarkan *emergency use authorizations* (EUA) untuk penggunaan agen antivirus terhadap populasi pasien varian Omicron. Antivirus tersebut yaitu ritonavir-boosted nirmatrelvir (*paxlovid*), sotrovimab, remdesivir, dan molnupiravir.⁹⁹

Nirmatrelvir (PF-07321332) adalah protease inhibitor oral yang aktif melawan protease virus berperan dalam proses replikasi, serta telah terbukti mampu menghambat SARS-CoV-2 pada varian sebelumnya.^{100,101} Nirmatrelvir dikemas dengan ritonavir (sebagai Paxlovid) yaitu penghambat sitokrom P450 (CYP) 3A4 yang kuat dan zat penguat farmakokinetik. Ritonavir berperan meningkatkan konsentrasi nirmatrelvir. Obat ini diberikan sesegera mungkin dan dalam waktu 5 hari dari onset gejala pada pasien berusia minimal 12 tahun dan berat 40 kg. Dosis yang dibutuhkan yaitu Nirmatrelvir 300 mg yang dikombinasikan Ritonavir 100 mg (Paxlovid) sebanyak dua kali sehari, selama 5 hari. Sebelum meresepkan Paxlovid, dokter harus terlebih dahulu melakukan peninjauan obat-obatan yang dikonsumsi pasien untuk mengantisipasi potensi interaksi obat. Belum diketahui efek samping yang ditimbulkan obat ini pada ibu hamil dan menyusui.⁹⁹ Menurut studi *clinical trial* dari FDA Amerika Serikat, Paxlovid mampu mengurangi risiko rawat inap atau kematian pada pasien Varian Omicron hingga 88%.¹⁰² Efektivitas obat ini sebanding dengan Sotrovimab (85%)¹⁰³ dan Remdesivir (87%)¹⁰ dan lebih besar dibandingkan Molnupiravir (30%). Gejala yang pada umumnya dirasakan pada pasien yang diberikan Paxlovid adalah dysgeusia (6%) dan diare (1%). Paxlovid diharapkan mampu melawan Varian Omicron, meskipun data in vitro dan in vivo saat ini masih terbatas. Namun karena Paxlovid banyak memiliki potensi interaksi signifikan dengan obat lain, rejimen ini mungkin bukan pilihan yang aman untuk semua pasien.⁹⁹

Berikutnya Sotrovimab 500 mg diberikan kepada pasien rawat inap dalam bentuk infus intravena tunggal,

sesegera mungkin dalam 10 hari onset gejala pada pasien yang berusia minimal 12 tahun dan berat 40 kg yang dicurigai terinfeksi Varian Omicron. Sotrovimab dapat diberikan hanya jika rumah sakit memiliki SOP yang baik terkait kasus anafilaksis/hipersensitivitas. Pasien harus dipantau selama diinfus dan diamati setidaknya 1 jam setelah infus. Studi in vitro menunjukkan bahwa Sotrovimab dapat melawan varian Omicron.¹⁰¹ Studi *clinical trial* yang dilakukan oleh FDA menunjukkan pengurangan risiko rawat inap atau kematian hingga 70-85%. Dari total 291 pasien yang diberikan Sotrovimab, hanya 1 pasien yang meninggal.^{103,104}

Sementara Remdesivir merupakan alternatif terapi lain yang dapat diberikan jika Paxlovid dan Sotrovimab tidak tersedia. Remdesivir 200 mg diberikan secara intravena pada hari pertama, kemudian dosis diturunkan menjadi 100 mg pada hari kedua dan ketiga. Terapi Remdesivir diberikan sesegera mungkin dan dalam waktu 7 hari dari onset gejala pada pasien yang berusia minimal 12 tahun dan berat 40 kg. Remdesivir harus diberikan selama 3 hari berturut-turut. Studi yang dilakukan oleh PINETREE menunjukkan bahwa terdapat pengurangan 87% risiko perburukan pada rawat inap dan kematian pada pasien yang diberikan Remdesivir. (HR=0,13; IK 95% 0,03–0,59; p<0,008).¹⁰⁵ Remdesivir diharapkan efektif dalam melawan varian Omicron, meskipun data in vitro dan in vivo saat ini masih terbatas. Penggunaan Remdesivir saat ini disetujui oleh FDA untuk pasien rawat inap.⁹⁹

Molnupiravir adalah *prodrug oral beta-D-N4-hydroxycytidine* (NHC), ribonukleosida yang memiliki aktivitas antivirus yang luas terhadap virus RNA. Serapan NHC oleh RNA polymerase virus menghasilkan mutagenesis yang mematikan.^{106,107} Molnupiravir memiliki aktivitas antivirus yang kuat terhadap SARS-CoV-2.¹⁰⁶ Namun, karena cara kerjanya sebagai ribonukleosida mutagenik, terdapat teori risiko yang menyebutkan bahwa Molnupiravir dapat pula dimetabolisme oleh sel inang dan menyebabkan mutasi. Studi in vivo telah dilakukan untuk mengkaji mutagenisitas metabolik Molnupiravir. Satu studi menunjukkan hasil yang samar sementara studi lain menunjukkan tidak ada mutagenisitas. FDA menyimpulkan bahwa, berdasarkan data genotoksitas yang tersedia dan durasi pengobatan 5 hari, Molnupiravir memiliki risiko rendah untuk genotoksitas.¹⁰⁸ Selain itu, ada kekhawatiran tentang potensi efek Molnupiravir pada evolusi mutagenesis SARS-CoV-2; sehingga diperlukan pemantauan database genomik untuk mengantisipasi timbulnya varian baru. Molnupiravir 800 mg diberikan secara oral dua kali sehari selama 5 hari, dimulai sesegera mungkin dan dalam 5 hari dari onset gejala pada pasien

yang berusia minimal 18 tahun hanya pada kondisi dimana Paxlovid, Sotrovimab dan Remdesivir tidak dapat digunakan. Otoritas Emergensi Darurat FDA menyatakan bahwa Molnupiravir tidak direkomendasikan pada pasien hamil karena studi pada hewan menunjukkan kecenderungan toksisitas janin. Pasien juga dianjurkan untuk tidak berhubungan seksual dan/atau menggunakan kontrasepsi selama 1-4 hari saat diberikan Molnupiravir dan minimal 3 bulan setelah dosis terakhir Molnupiravir karena studi pada hewan menunjukkan kecenderungan mutagenik pada sistem reproduksi. Namun ketika terapi lain tidak tersedia, orang hamil dengan COVID-19 yang berisiko tinggi mengalami perburukan kondisi mungkin dapat diberikan Molnupiravir setelah edukasi terkait risikonya, terutama mereka yang berada di luar waktu embriogenesis (>10 minggu kehamilan). Belum ada data yang cukup untuk membuktikan toksisitas Molnupiravir terhadap ibu menyusui dan bayi, sehingga rekomendasi saat ini yang dapat diberikan adalah ibu tidak boleh menyusui bayinya selama pengobatan Molnupiravir dan selama 4 hari setelah dosis terakhir. Selain itu, belum ada data yang tersedia tentang penggunaan molnupiravir pada anak usia <18 tahun. Molnupiravir tidak diizinkan untuk digunakan pada anak-anak usia <18 tahun karena berisiko menghambat pertumbuhan tulang. Namun Molnupiravir memiliki potensi interaksi antar obat yang paling sedikit dibandingkan terapi pengobatan lainnya. Efek samping Molnupiravir yang paling umum adalah diare, mual, dan pusing.⁹⁹

Studi *clinical trial* yang dilakukan oleh FDA menunjukkan bahwa Molnupiravir mengurangi tingkat rawat inap atau kematian sebesar 30% dibandingkan dengan plasebo. Sebanyak 48 dari total 709 pasien (6,8%) dibandingkan kelompok placebo 68 orang ($p=0,022$).¹⁰⁸ FDA Amerika Serikat merekomendasikan penggunaan Molnupiravir hanya ketika alternatif terapi lain tidak tersedia, bukan karena Molnupiravir memiliki efektif daripada pilihan lainnya. Molnupiravir diharapkan aktif melawan varian Omicron, meskipun data *in vitro* dan *in vivo* saat ini masih terbatas.⁹⁹

EFEKTIVITAS VAKSIN DAN ANTIBODI PADA PENYINTAS

Infeksi Omicron telah dilaporkan di banyak negara, termasuk Botswana, Hong Kong, Israel, Jepang, Korea Selatan, Inggris, Kanada, dan Amerika Serikat.^{53,55,109–112} Data saat ini belum cukup untuk menilai sejauh apa Omicron dapat menurunkan efektivitas dan efikasi vaksinasi. Karena mutasi yang ditemukan pada Omicron mirip dengan beberapa varian sebelumnya, varian ini

kemungkinan beberapa kali lipat lebih menular.

Mutasi pada pengkodean protein spike D614G, N501Y, dan K417N diperkirakan membuat virus lebih menular.¹¹³ Demikian pula mutasi pada protein H655Y, N679K, dan P681H dapat meningkatkan transmisi virus seperti yang ditemukan pada varian Alpha dan Delta.⁴¹ Antibodi yang dihasilkan akibat proses infeksi alami pada umumnya memiliki titer yang rendah dan jumlahnya menurun dengan cepat. Berdasarkan teori ini dapat dikatakan bahwa risiko terjadinya reinfeksi pada Varian Omicron cukup besar. Populasi yang belum divaksinasi cenderung mengalami tingkat keparahan penyakit yang lebih besar apabila terinfeksi dibandingkan yang sudah divaksinasi karena orang yang sudah divaksinasi meskipun baru dosis pertama sekalipun telah memiliki kekebalan parsial dari sel T-mediator.⁴²

Namun, efektivitas vaksin yang sudah beredar saat ini untuk menangkai Varian Omicron belum cukup jelas. Meskipun vaksin dapat menghasilkan berbagai macam antibodi, masih terdapat banyak mutasi yang tidak diketahui pada varian Omicron. Akan tetapi kekebalan parsial yang dihasilkan dari vaksinasi masih dapat diharapkan. Studi yang dilakukan oleh Mulchah, dkk.¹¹⁴ dari Harvard menunjukkan bahwa vaksin mRNA dapat memberikan perlindungan yang dimediasi oleh sel-T. Respons antibodi yang ditimbulkan mungkin masih bersifat parsial bahkan jika mutasi mendukung virus untuk dapat lolos dari antibodi, antibodi tetap secara signifikan berperan mengurangi tingkat keparahan penyakit dan rawat inap. Meskipun begitu, data dari Afrika Selatan menunjukkan terdapat kasus infeksi varian Omicron pada orang yang sudah divaksinasi dengan Pfizer dosis lengkap.⁵⁸ Namun, data awal menunjukkan bahwa vaksin tersebut masih efektif dalam mencegah keparahan penyakit dibandingkan mereka yang tidak divaksinasi, menurut laporan dari Israel.¹¹³ WHO juga menegaskan bahwa vaksinasi masih efektif dalam mencegah morbiditas dan mortalitas akibat COVID-19.⁵⁰

Sementara itu, ketiga perusahaan yang memproduksi vaksinasi yang disetujui FDA (Johnson & Johnson, BioNTech/Pfizer, dan Moderna) telah merilis pernyataan yang mengonfirmasi bahwa mereka percaya vaksin masih akan menghasilkan perlindungan terhadap morbiditas dan mortalitas penyakit. Oleh karena itu, vaksinasi dosis *booster* sedang dikembangkan lebih lanjut untuk mengantisipasi peningkatan perlindungan terhadap infeksi.^{115–117} BioNTech mengantisipasi hasil tentang efektivitas vaksin terhadap varian Omicron dalam waktu kurang dari dua minggu untuk menentukan kebutuhan akan vaksin spesifik varian.¹¹⁷

Studi netralisasi virus hidup yang dilakukan Cele, dkk.¹¹⁸ menunjukkan penurunan 41 kali lipat dalam titer rata-rata geometrik FRNT50 (1,321 vs. 32; $p=0,018$) terhadap Omicron dibandingkan dengan D614G oleh serum dari 12 individu (6 diantaranya pernah terinfeksi COVID-19 gelombang pertama ketika strain D614G dominan) divaksinasi dengan vaksin Pfizer-BioNTech Comirnaty. Namun diketahui bahwa serum antibodi dari 6 individu penyintas menunjukkan titer netralisasi yang relatif tinggi dengan Omicron sehingga dapat disimpulkan bahwa riwayat terinfeksi COVID-19 diikuti dengan vaksinasi atau booster dapat meningkatkan proteksi yang lebih kuat dari varian Omicron. Dua studi pemodelan lainnya juga menunjukkan penurunan interaksi antara virus dengan antibodi penetralisir pada penyintas yang telah divaksinasi.^{57,119}

Meningkatnya terus kasus Omicron bahkan pada tempat yang cakupan vaksinasi COVID-19 atau riwayat infeksi SARS-CoV-2 sebelumnya tinggi menimbulkan dugaan potensi kemampuan virus menghindar dari sistem imun. Accorsi, dkk.¹²⁰ melakukan analisis kasus-kontrol pada data *swab* dari orang dewasa yang diambil pada 10 Desember 2021 – 1 Januari 2022 di berbagai wilayah Amerika Serikat. Subjek terdiri atas 23.391 kasus (13.098 Omicron dan 10.293 Delta) dan 46.764 kontrol. Vaksinasi 3 dosis dengan vaksin mRNA memiliki efektivitas 67,3% untuk Omicron dan 95,3% untuk Delta. Pada subjek yang mendapatkan 2 dosis, risiko terinfeksi akan meningkat seiring waktu. Untuk varian Omicron, jika dibandingkan dengan individu yang tidak divaksinasi, risiko terinfeksi tidak lagi berbeda pada 3 bulan setelah dosis kedua BNT162b2 (Pfizer) dan pada 6 bulan setelah dosis kedua mRNA-1273 (Moderna). Untuk varian Delta, dua dosis vaksin Pfizer maupun vaksin Moderna tetap dapat menurunkan risiko >50%.

Studi lain di Inggris oleh Andrews, dkk.¹²⁰ mengevaluasi efektivitas vaksin BNT162b2 (Pfizer), ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca), dan mRNA-1273 (Moderna) terhadap varian Omicron dan Delta menggunakan data tes COVID-19 pada 27 November 2021 hingga 12 Januari 2022. Terdapat 886.774 orang yang terinfeksi varian Omicron bergejala, 204.154 orang terinfeksi varian Delta, serta 1.572.621 orang kontrol test negatif. Efektivitas vaksin AstraZeneca dua dosis terhadap varian Delta adalah 82,8% setelah 2-4 minggu, namun menurun hingga 43,5% setelah 25 minggu. Vaksin mRNA memiliki efektivitas lebih tinggi dibanding vaksin AstraZeneca, namun juga menurun seiring waktu. Setelah pemberian *booster* dengan vaksin mRNA, efektivitas meningkat hingga lebih dari 95% dan tetap tinggi hingga

lebih dari 10 minggu. Berbeda dengan varian Delta, efektivitas vaksin lebih rendah untuk varian Omicron pada semua interval pasca vaksinasi dan terus menurun seiring waktu. Vaksin AstraZeneca tidak lagi dapat mencegah penyakit simptomatik setelah 20-24 minggu pasca dosis kedua. Efektivitas vaksin Pfizer turun hingga 15,4% setelah 15-19 minggu, sementara efektivitas vaksin Moderna menurun lebih lambat hingga 14,9% setelah 25 minggu. Pemberian *booster* mRNA baik pada yang mendapat vaksin primer AstraZeneca maupun vaksin primer Pfizer atau Moderna akan meningkatkan efektivitas pada 2-4 minggu pertama meskipun tetap turun setelah 5-9 minggu.

Kedua studi di Amerika Serikat dan Inggris di atas mendukung adanya potensi Omicron menghindar dari sistem imun. Namun demikian, manfaat vaksinasi dapat dioptimalkan dengan cara meningkatkan cakupan *booster* vaksin COVID-19. Di wilayah Uni Eropa sudah dikeluarkan regulasi untuk perluasan vaksin dosis *booster* seperti di Denmark, Inggris, Finlandia, Prancis, Jerman dan Irlandia.¹²¹⁻¹²⁴ Terdapat pula kebijakan untuk memperpendek durasi antara vaksinasi kedua dengan dosis *booster* seperti misalnya 3 bulan di Inggris, 5-6 bulan di Finlandia dan 5 bulan di Prancis.^{121,124} Israel juga mulai menginisiasi vaksin dosis *booster* pada beberapa populasi.¹²⁵ Rencana kebijakan untuk vaksinasi anak-anak rentan, anak yang tinggal dengan individu rentan/komorbid, dan anak-anak usia 5-11 tahun juga telah diumumkan.¹²⁶⁻¹²⁸

Semua orang berusia ≥ 5 tahun harus divaksinasi COVID-19. CDC telah memperkuat rekomendasi terkait pemberian vaksinasi dosis *booster* pada orang berusia ≥ 18 tahun yang menyelesaikan vaksinasi mRNA COVID-19 dosis primer lengkap 6 bulan sebelumnya atau yang menerima dosis pertama vaksin Johnson & Johnson 2 bulan sebelumnya.¹²⁹ Orang berusia 16-17 tahun memenuhi syarat untuk menerima dosis *booster* Pfizer-BioNTech dalam kurun waktu >6 bulan setelah selesainya vaksinasi dosis primer. Vaksinasi dosis *booster* sangat mendesak bagi kelompok risiko tinggi dengan komorbid atau risiko paparan tinggi, seperti lansia dan tenaga kesehatan.⁷⁸

SIMPULAN

Mutasi adalah hal yang tidak bisa dihindari pada virus, karena ia termasuk bagian dari mekanisme pertahanan hidup virus. Sebagai konsekuensi dari mutasi, bermunculan berbagai varian virus. Tidak semua mutasi meningkatkan kemampuan virus menginfeksi. Melihat kondisi seperti ini, pandemi COVID-19 belum usai. Usaha terbaik yang dapat dilakukan adalah mengurangi sirkulasi virus di lingkungan sekitar, dengan melakukan 5M

(memakai masker, mencuci tangan dengan air mengalir dan sabun, menjaga jarak, menghindari kerumunan, dan mengurangi mobilitas) serta memperluas cakupan vaksinasi COVID-19 agar tercapai kekebalan komunitas.

Varian Omicron (B.1.1.529) merupakan varian jenis baru yang terdeteksi pertama di Afrika Selatan dan telah menyebar ke 103 negara hingga saat ini. Di Indonesia sendiri, Varian Omicron terdeteksi pertama kali tanggal 27 November 2021. Total terdapat 50 jenis mutasi (30 pada RBD, 3 delesi dan 1 minor insersi) pada struktur varian Omicron yang berdampak pada peningkatan daya transmisibilitas yang lebih kuat bahkan dari varian Delta, penurunan efektivitas vaksin dan antibodi pada penyintas, tingkat patogenisitas, dan virulensi. Varian Omicron memiliki ciri khas berupa delesi pada gen 69-70 yang menimbulkan kegagalan deteksi virus pada target gen S (*S-Gene Targeted Failure/SGTF*) yang serupa dengan varian Alpha. Ciri khas Omicron lainnya adalah penyisipan gen ins214EPE yang dapat terdeteksi dengan pemeriksaan NGS.

Meskipun memiliki daya transmisibilitas yang kuat, patogenisitas dan gejala klinis yang dialami pasien varian Omicron dinilai tidak seberat dibandingkan varian-varian sebelumnya (terutama varian Delta). Sebagian besar pasien memiliki gejala ringan, bahkan tidak bergejala. Virus ini lebih mudah menginfeksi saluran pernapasan atas dibandingkan paru-paru dan saluran pernapasan bawah karena mutasi yang dimilikinya sehingga gejala yang ditimbulkan hanya bersifat ringan seperti flu, kelelahan, batuk dan anosmia. Jika melihat karakteristik pasien, proporsi tertinggi berasal dari pasien dengan riwayat vaksinasi lengkap dan perjalanan ke luar negeri selama 14 hari terakhir. Mayoritas pasien juga belum pernah terinfeksi COVID-19 sebelumnya.

Rekomendasi terapi yang dapat diberikan adalah Nirmatrelvir-Ritonavir (Paxlovid), Sotrovimab, Remdesivir, Molnupiravir. Pada kasus tertentu dengan perburukan, pemberian reseptor IL-6 *blocker*, kortikosteroid, antibodi monoklonal dan/atau albumin juga dinilai efektif mengurangi keparahan yang ditimbulkan. Selain itu, meskipun terdapat mutasi pada spike protein yang menurunkan efektivitas vaksinasi, pemberian vaksin dosis booster tetap direkomendasikan. Efektivitas vaksin untuk menangkalkan varian Omicron ditemukan lebih tinggi pada penyintas COVID-19 yang telah memiliki antibodi sebelumnya.

Studi lebih lanjut diperlukan untuk meneliti daya transmisibilitas, mekanisme patogenesis pada kelompok komorbid dan lansia, terapi yang efektif dan efek sampingnya untuk mengobati pasien dengan

varian ini. Pengembangan alat rapid diagnostik yang dapat mendeteksi varian dengan cepat juga diperlukan, mengingat tingkat penularan yang cukup tinggi dapat berdampak pada peningkatan perawatan pelayanan kesehatan, meskipun gejala yang ditimbulkan relatif lebih ringan dibandingkan varian sebelumnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
2. World Health Organization. SARS-CoV-2 Variants [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 12 October 2021]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON305>.
3. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 12 October 2021]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
4. Worldometer. COVID live - Coronavirus Statistics - Worldometer [Internet]. Worldometers; 2022 [cited 30 January 2022]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
5. KawalCOVID19. Informasi terkini COVID-19 di Indonesia [Internet]. Kawalcovid19; 2022 [cited 30 March 2022]. Available from: <https://kawalcovid19.id/>.
6. Boehm E, Kronig I, Neher RA, Eckerle I, Vetter P, Kaiser L; Geneva Centre for Emerging Viral Diseases. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(8):1109-17.
7. Janik E, Niemcewicz M, Podogrocki M, Majsterek I, Bijak M. The emerging concern and interest SARS-CoV-2 variants. *Pathogens.* 2021;10(6):633.
8. Groves DC, Rowland-Jones SL, Angyal A. The D614G mutations in the SARS-CoV-2 spike protein: Implications for viral infectivity, disease severity and vaccine design. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538:104-7.
9. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell.* 2020;182(4):812-27.
10. Yewdell JW. Antigenic drift: understanding COVID-19. *Immunity.* 2021;54(12):2681-2687.
11. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update - 12 January 2021 [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 31 March 2022]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338703/nCoV-weekly-sitrep12Jan21-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
12. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. World Health Organization. Geneva: WHO; 2021 [cited 2021 Oct 12]. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
13. Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(24):2100509.
14. Cedro-Tanda A, Gómez-Romero L, de Anda-Jauregui G, Garnica-López D, Alfaro-Mora Y, Sánchez-Xochipa S, et al. Early Genomic, Epidemiological, and Clinical Description of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Mexico City. *Viruses.* 2022;14(3):545.
15. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions [Internet]. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/105817>
16. Tao K, Tzou PL, Nouhin J, Gupta RK, de Oliveira T, Kosakovsky Pond SL, et al. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat Rev Genet.* 2021 Dec;22(12):757-73.
17. Public Health Ontario. COVID-19 variant of concern Omicron [Internet]. Toronto, ON: Public Health Ontario; Nov 29, 2021 [cited 2022 March 20]. Available from: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/voc/2021/11/covid-19-omicron->

- b11529-risk-assessment.pdf?sc_lang=en.
18. Mohammadi M, Shayestehpour M, Mirzaei H. The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. *Braz J Infect Dis.* 2021;25(4):101606.
19. Wink PL, Volpato FCZ, Monteiro FL, Willig JB, Zavaski AP, Barth AL, et al. First identification of SARS-CoV-2 lambda (C.37) variant in Southern Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021 Sep 2:1-2.
20. Laiton-Donato K, Franco-Muñoz C, Álvarez-Díaz DA, Ruiz-Moreno HA, Usme-Ciro JA, Prada DA, et al. Characterization of the emerging B.1.621 variant of interest of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* 2021;95:105038.
21. Network for Genomic Surveillance in South Africa (NGS-SA). SARS-CoV-2 Sequencing Update 1 December 2021 [Internet]. Network for Genomic Surveillance in South Africa (NGS-SA). 2021 [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2021/12/Update-of-SA-sequencing-data-from-GISAID-1-Dec-Final.pdf>
22. Petersen E, Ntoumi F, Hui DS, Abubakar A, Kramer LD, Obiero C, et al. Emergence of new SARS-CoV-2 variant of concern omicron (B.1.1.529) - highlights Africa's research capabilities, but exposes major knowledge gaps, inequities of vaccine distribution, inadequacies in global COVID-19 response and control efforts. *Int J Infect Dis.* 2022;114:268-72.
23. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 69, published 7 December 2021 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/350244/CoV-weekly-sitrep7Dec21-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
24. Hu J, Peng P, Cao X, Wu K, Chen J, Wang K, Tang N, et al. Increased immune escape of the new SARS-CoV-2 variant of concern Omicron. *Cell Mol Immunol.* 2022;19(2):293-95.
25. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 24 March 2022 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2022 [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
26. Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). GISAID - submission tracker global [Internet]. Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID); 2022 [cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://www.gisaid.org/submission-tracker-global/>
27. European Centre for Disease Prevention and Control. Weekly epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – week 1 (data as of 7 January 2022) EU/EEA [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2022 [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/weekly-epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-week-1-data-7-january-2022>
28. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Varian Omicron Terdeteksi di Indonesia [Internet]. Covid19.go.id. 2021 [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://covid19.go.id/p/masyarakat-umum/varian-omicron-terdeteksi-di-indonesia>
29. Robinson J, Banerjee I, Leclézio A, Sathian B. COVID-19 and mutations a threat level assessment. *Nepal J Epidemiol.* 2021;11(1):983-7.
30. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 Feb 5. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
31. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(7):409-24.
32. Grubaugh ND, Petrone ME, Holmes EC. We shouldn't worry when a virus mutates during disease outbreaks. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):529-30.
33. Otto SP, Day T, Arino J, Colijn C, Dushoff J, Li M, et al. The origins and potential future of SARS-CoV-2 variants of concern in the evolving COVID-19 pandemic. *Curr Biol.* 2021;31(14):R918-29.
34. Baj A, Novazzi F, Drago Ferrante F, Genoni A, Tettamanzi E, Catanoso G, Dalla Gasperina D, Dentali F, Focosi D, Maggi F. Spike protein evolution in the SARS-CoV-2 Delta variant of concern: a case series from Northern Lombardy. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):2010-5.
35. Lacobucci G. Covid-19: Single vaccine dose is 33% effective against variant from India, data show. *BMJ.* 2021;373:n1346.
36. Jogalekar MP, Veerabathini A, Gangadaran P. SARS-CoV-2 variants: A double-edged sword? *Exp Biol Med (Maywood).* 2021;246(15):1721-6.
37. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature.* 2021;593(7857):130-5.
38. Shrestha LB, Tedla N, Bull RA. Broadly-neutralizing antibodies against emerging SARS-CoV-2 variants. *Front Immunol.* 2021;12:752003.
39. Singh J, Pandit P, McArthur AG, Banerjee A, Mossman K. Evolutionary trajectory of SARS-CoV-2 and emerging variants. *Virology.* 2021;18(1):166.
40. Kumar S, Thambiraja TS, Karuppanan K, Subramaniam G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. *J Med Virol.* 2022;94(4):1641-9.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: Omicron (B.1.1.529) Variant [Internet]. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-omicron-variant.html>
42. Poudel S, Ishak A, Perez-Fernandez J, Garcia E, León-Figueroa DA, Romani L, et al. Highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant sparks significant concern among global experts - What is known so far? *Travel Med Infect Dis.* 2022;45:102234.
43. Fratev F. The High Transmission of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Variant is Not Only Due to Its hACE2 binding: A Free Energy of Perturbation Study. *bioRxiv* [Preprint]. 2021 [cited 31 March 2022];. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.04.471246v1>
44. Ortega JT, Serrano ML, Pujol FH, Rangel HR. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: An *in silico* analysis. *EXCLI J.* 2020;19:410-17.
45. Moeed M, Azam I, Naaz F, Salman M. Social Determinants of Anthropometric Outcomes: A Differentiation and Correlation Study in South Indian Children aged 8 – 12 years. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC RESEARCH* [Internet]. 2017 [cited 31 March 2022];6(10):337-340. Available from: [https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-\(IJSR\)/fileview.php?val=October_2017_1506781302__115.pdf](https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-(IJSR)/fileview.php?val=October_2017_1506781302__115.pdf)
46. Zhang J, Xiao T, Cai Y, Chen B. Structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Curr Opin Virol.* 2021 Oct;50:173-82.
47. Sternberg A, Naujokat C. Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination. *Life Sci.* 2020;257:118056.
48. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-92.
49. Padilla-Rojas C, Jimenez-Vasquez V, Hurtado V, Mestanza O, Molina IS, Barcena L, et al. Genomic analysis reveals a rapid spread and predominance of lambda (C.37) SARS-CoV-2 lineage in Peru despite circulation of variants of concern. *J Med Virol.* 2021 Dec;93(12):6845-9.
50. World Health Organization. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 31 March 2022]. Available from: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
51. New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG). Brief note of the extraordinary meeting of NERVTAG subgroup on SARS-CoV-2 variant B.1.1.529, 25 November 2021 [Internet]. GOV.UK; 2022 [cited 31 March 2022]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-brief-note-of-the-extraordinary-meeting-of-nervtag-subgroup-on-sars-cov-2-variant-b11529-25-november-2021>
52. Moore T. COVID-19: Omicron causing up to 1,000 infections a day in UK - many more than official figures suggest, leading scientist says [Internet]. Sky News. 2021 [cited 31 March 2022]. Available from: <https://news.sky.com/story/covid-19-omicron-causing-up-to-1-000-infections-a-day-many-more-than-official-figures-suggest-leading-scientist-says-12488640>
53. Gu H, Krishnan P, Ng DYM, Chang LDJ, Liu GYZ, Cheng SSM, et al. Probable transmission of SARS-CoV-2 Omicron variant in quarantine hotel, Hong Kong, China, November 2021. *Emerg Infect*

- Dis. 2022;28(2):460-2.
54. UK Health Security Agency. Risk assessment for SARS-CoV-2 variant: Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) [Internet]. UK Health Security Agency; 2022 [cited 31 March 2022]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1046614/12-january-2022-risk-assessment-SARS-Omicron_VOC-21NOV-01_B.1.1.529.pdf.
 55. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England [Internet]. UK Health Security Agency; 2021 [cited 2022 Apr 1]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf.
 56. UK Department of Health and Social Care. Oral statement on the COVID-19 pandemic [Internet]. UK Department of Health and Social Care; 2021 [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://www.gov.uk/government/speeches/oral-statement-on-the-covid-19-pandemic>.
 57. Genovese L, Zaccaria M, Farzan M, Johnson W, Momeni B. Investigating the mutational landscape of the SARS-CoV-2 Omicron variant via *ab initio* quantum mechanical modeling. *bioRxiv* [Preprint]. 2021 [cited 31 March 2022]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.01.470748v1>.
 58. Shah M, Woo HG. Omicron: A Heavily Mutated SARS-CoV-2 Variant Exhibits Stronger Binding to ACE2 and Potently Escapes Approved COVID-19 Therapeutic Antibodies. *Front Immunol*. 2022;12:830527.
 59. Kared H, Redd AD, Bloch EM, Bonny TS, Sumatoh H, Kairi F, et al. SARS-CoV-2-specific CD8+ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals. *J Clin Invest*. 2021;131(5):e145476.
 60. Liu Y, Liu J, Plante KS, Plante JA, Xie X, Zhang X, Ku Z, et al. The N501Y spike substitution enhances SARS-CoV-2 transmission. *bioRxiv* [Preprint]. 2021;2021:434499.
 61. Kontopodis E, Pierros V, Stravopodis DJ, Tsangaris GT. Prediction of SARS-CoV-2 Omicron Variant Immunogenicity, Immune Escape and Pathogenicity, through the Analysis of Spike Protein-Specific Core Unique Peptides. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(3):357.
 62. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.
 63. Meng B, Kemp SA, Papa G, Datir R, Ferreira IATM, Marelli S, et al. Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B.1.1.7. *Cell Rep*. 2021;35(13):109292.
 64. Peacock TP, Goldhill DH, Zhou J, Baillon L, Frise R, Swann OC, et al. The furin cleavage site in the SARS-CoV-2 spike protein is required for transmission in ferrets. *Nat Microbiol*. 2021 Jul;6(7):899-909.
 65. Winstone H, Lista MJ, Reid AC, Bouton C, Pickering S, Galao RP, et al. The Polybasic Cleavage Site in SARS-CoV-2 Spike Modulates Viral Sensitivity to Type I Interferon and IFITM2. *J Virol*. 2021;95(9):e02422-20.
 66. McMahan K, Giffin V, Tostanoski LH, Chung B, Siamatu M, Suthar MS, et al. Reduced Pathogenicity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Hamsters. *Med (N Y)*. 2022 Mar 17.
 67. Espenhain L, Funk T, Overvad M, Edslev SM, Fonager J, Ingham AC, et al. Epidemiological characterisation of the first 785 SARS-CoV-2 Omicron variant cases in Denmark, December 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(50):2101146.
 68. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, Dushoff J, Mlisana K, Moultrie H. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. *Science*. 2022;15:eabn4947.
 69. Gao SJ, Guo H, Luo G. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2, a global urgent public health alert! *J Med Virol*. 2022;94(4):1255-6.
 70. Daria S, Bhuiyan MA, Islam MR. Detection of highly muted coronavirus variant Omicron (B.1.1.529) is triggering the alarm for South Asian countries: Associated risk factors and preventive actions. *J Med Virol*. 2022;94(4):1267-8.
 71. CBC News. First case of omicron COVID-19 variant confirmed in Alberta, Hinshaw says [Internet]. CBC News; 2021 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.cbc.ca/news/canada/edmonton/deena-hinshaw-covid-19-alberta-1.6268276>.
 72. Brooks L. Scottish Omicron cases all linked to one 'private event', says Sturgeon [Internet]. The Guardian; 2021 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.theguardian.com/uk-news/2021/nov/30/scottish-omicron-covid-variant-cases-linked-private-event-says-sturgeon>.
 73. Centers for Disease Control and Prevention. First Confirmed Case of Omicron Variant Detected in the United States [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention Newsroom. 2021 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s1201-omicron-variant.html>.
 74. Abdullah F. Tshwane District Omicron variant patient profile - early features [Internet]. South African Medical Research Council; 2022 [cited 30 March 2022]. Available from: <https://www.samrc.ac.za/news/tshwane-district-omicron-variant-patient-profile-early-features>.
 75. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update edition 76, published 25 January 2022 [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 31 March 2022]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20220125-weekly_epi_update_76.pdf.
 76. European Centre for Disease Prevention and Control. Threat Assessment Brief: Implications of the further emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA - first update [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2021 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-threat-assessment-spread-omicron-first-update>.
 77. World Health Organization. Update on Omicron [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>.
 78. CDC COVID-19 Response Team. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant - United States, December 1-8, 2021. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(50):1731-4.
 79. Kleynhans J, Tempia S, Wolter N, von Gottberg A, Bhiman JN, Buys A, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence in a Rural and Urban Household Cohort during First and Second Waves of Infections, South Africa, July 2020-March 2021. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(12):3020-9.
 80. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report, 28 November-4 December 2021, week 48 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2021 [cited 31 March 2022]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-disease-threats-report-week%2048-2021.pdf>.
 81. Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, et al. Severity of maternal infection and perinatal outcomes during periods of SARS-CoV-2 wildtype, alpha, and delta variant dominance in the UK: prospective cohort study. *BMJ Med*. 2022;1(1):e000053.
 82. Gunadi G, Hakim MS, Wibawa H, Marcellus M, Setiawaty V, Slamet S, et al. Is the Infection of the SARS-CoV-2 Delta Variant Associated With the Outcomes of COVID-19 Patients? *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:780611.
 83. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759-65.
 84. Auvigne V, Vaux S, Strat Y le, Schaeffer J, Fournier L, Montagnat C, et al. Serious hospital events following symptomatic infection with Sars-CoV-2 Omicron and Delta variants: an exposed-unexposed cohort study in December 2021 from the COVID-19 surveillance databases in France. *medRxiv*. 2022;2022:22269952.
 85. Veneti L, Bøås H, Bråthen Kristoffersen A, Stålcantz J, Bragstad K, Hungnes O, et al. Reduced risk of hospitalisation among reported COVID-19 cases infected with the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 variant compared with the Delta variant, Norway, December 2021 to January 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(4):2200077.
 86. Cryer MJ, Farhan S, Kaufmann CC, Jäger B, Garg A, Krishnan P, et al. Prothrombotic Milieu, Thrombotic Events and Prophylactic Anticoagulation in Hospitalized COVID-19 Positive Patients: A Review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221074353.
 87. Rosen RJ. Thrombotic complications in critically ill patients with COVID 19. *Thromb Res*. 2020;191:56.
 88. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14.

89. Serban D, Tribus LC, Vancea G, Stoian AP, Dascalu AM, Suceveanu AI, et al. Acute Mesenteric Ischemia in COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2021;11(1):200.
90. Galyfos G, Sianou A, Frountzas M, Vasilios K, Vouros D, Theodoropoulos C, et al. Acute limb ischemia among patients with COVID-19 infection. *J Vasc Surg*. 2022;75(1):326-42.
91. Hemingway J, Emanuels D, Aarabi S, Quiroga E, Tran N, Starnes B, et al. Safety of transfer, type of procedure, and factors predictive of limb salvage in a modern series of acute limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2019;69(4):1174-1179.
92. Piffaretti G, Angrisano A, Franchin M, Ferrario M, Rivolta N, Bacuzzi A, et al. Risk factors analysis of thromboembolism for acute thromboembolic lower extremity ischemia in native arteries. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018;59(6):810-6.
93. Oba S, Hosoya T, Amamiya M, Mitsumura T, Kawata D, Sasaki H, et al. Arterial and Venous Thrombosis Complicated in COVID-19: A Retrospective Single Center Analysis in Japan. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:767074.
94. Saxena SK, Kumar S, Ansari S, Paweska JT, Maurya VK, Tripathi AK, et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol*. 2022;94(4):1738-44.
95. Phan T, Boes S, McCullough M, Gribschaw J, Marsh J, Harrison LH, et al. Development of a One-Step Qualitative RT-PCR Assay to Detect the SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Variant in Respiratory Specimens. *J Clin Microbiol*. 2022;60(3):e0002422.
96. Greninger AL, Dien Bard J, Colgrove RC, Graf EH, Hanson KE, Hayden MK, et al. Clinical and Infection Prevention Applications of SARS-CoV-2 Genotyping: An IDSA/ASM Consensus Review Document. *Clin Infect Dis*. 2021;3:ciab761.
97. Saxena SK, Kumar S, Baxi P, Srivastava N, Puri B, Ratho RK. Chasing COVID-19 through SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Virusdis*. 2020;31(4):1-9.
98. Mani Mishra P, Uversky VN, Nandi CK. Serum albumin-mediated strategy for the effective targeting of SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020;140:109790.
99. National Institutes of Health. Therapeutic management of nonhospitalized adults with COVID-19 [Internet]. National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines; 2022 [cited 31 March 2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults-therapeutic-management/>
100. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, Hayashi Y, Jung SH. An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. *J Med Chem*. 2016;59(14):6595-628.
101. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S, et al. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science*. 2021;374(6575):1586-93.
102. The U.S. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of Baricitinib [Internet]. Eli Lilly and Company; 2021 [cited 2022 Apr 2]. p. 1–13. Available from: <https://www.fda.gov/media/143823/download>
103. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(21):1941–50.
104. The U.S. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers): emergency use authorization (EUA) of The Pfizer-Biontech COVID-19 vaccine to prevent Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Pfizer-BioNTech; 2020 [cited 2022 Apr 2]. p. 1–29. Available from: https://lallinks.org/linksweb/docs/fact_sheet_for_hcp_administering_vaccine.pdf
105. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305-15.
106. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse LV, Woodburn BMD, Schinazi RF, et al. β -d-N4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. *J Infect Dis*. 2021;224(3):415-9.
107. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, Höbartner C, Cramer P. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol*. 2021;28(9):740-6.
108. FA The U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization for Lagevrio™ (molnupiravir) Capsules [Internet]. Merck & Co., Inc; 2022 [cited 2022 Apr 2]. p. 1–19. Available from: <https://www.fda.gov/media/155054/download>
109. Kim TH. South Korea confirms first five cases of omicron variant [Internet]. AP NEWS. 2022 [cited 30 March 2022]. Available from: <https://apnews.com/article/coronavirus-pandemic-technology-health-pandemics-seoul-2a6fe0aea53aae692cd863a01638b0ce>.
110. Naidoo P, Cele S. Scientists detect new COVID-19 variant in South Africa with 'very unusual' mutations [Internet]. National Post; 2021 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://nationalpost.com/news/world/scientists-detect-a-new-variant-in-south-africa-with-very-unusual-mutations>
111. GAVI. What do we know about the new B.1.1.529 coronavirus variant and should we be worried? [Internet]. Gavi, The Vaccine Alliance; 2022 [cited 30 March 2022]. Available from: <https://www.gavi.org/vaccineswork/what-we-know-about-new-b11529-coronavirus-variant-so-far>.
112. The Canadian Press. Alberta's chief medical officer says most of 11 Omicron COVID-19 cases were vaccinated [Internet]. The Globe and Mail; 2021 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.theglobeandmail.com/canada/article-albertas-chief-medical-officer-says-most-of-11-omicron-covid-19-cases/>
113. Corum J, Zimmer C. Tracking Omicron and Other Coronavirus Variants [Internet]. The New York Times; 2022 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/coronavirus-variant-tracker.html>
114. Mulcahy R. Harvard epidemiologist awaits clearer picture on Omicron [Internet]. Harvard Gazette. 2021 [cited 30 March 2022]. Available from: <https://news.harvard.edu/gazette/story/2021/11/harvard-epidemiologist-awaits-clearer-picture-on-omicron/>.
115. Janssen. Johnson & Johnson to Evaluate Its COVID-19 Vaccine Against New Omicron COVID-19 Variant [Internet]. Janssen; 2021 [cited 30 March 2022]. Available from: <https://www.janssen.com/johnson-johnson-evaluate-its-covid-19-vaccine-against-new-omicron-covid-19-variant>.
116. Business Wire. Moderna Announces Strategy to Address Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 Variant [Internet]. Business Wire; 2021 [cited 30 March 2022]. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20211126005595/en/Moderna-Announces-Strategy-to-Address-Omicron-B.1.1.529-SARS-CoV-2-Variant>.
117. Reuters. BioNTech starts work on Omicron-specific vaccine [Internet]. Reuters; 2021 [cited 30 March 2022]. Available from: <https://www.reuters.com/markets/stocks/biontech-starts-work-omicron-specific-vaccine-2021-11-29/>.
118. Cele S, Jackson L, Khoury DS, Khan K, Moyo-Gwete T, Tegally H, et al. SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection. *medRxiv [Preprint]*. 2021;2021:12.
119. Ford C, Jacob Machado D, Janies D. Predictions of the SARS-CoV-2 Omicron Variant (B.1.1.529) Spike Protein Receptor-Binding Domain Structure and Neutralizing Antibody Interactions. *Front Virol*. 2022;2:830202.
120. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022;2022:NEJMoa2119451.
121. UK Department of Health and Social Care. All adults to be offered COVID-19 boosters by end of January [Internet]. UK Department of Health and Social Care; 2021 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/all-adults-to-be-offered-covid-19-boosters-by-end-of-january>
122. The Local France. Calendar: when do France's new Covid measures come into force? [Internet]. The Local France; 2021 [cited 30 March 2022]. Available from: <https://www.thelocal.fr/20211125/calendar-when-do-frances-new-covid-measures-come-into-force/>.
123. Marshall E. France tightens rules for tourists as Omicron causes panic across Europe [Internet]. Express.co.uk. 2021 [cited 30 March 2022]. Available from: <https://www.express.co.uk/travel/articles/1529112/france-british-tourists-travel-rules-covid-pass-boosters-omicron>.
124. The Finnish Institute for Health and Welfare. THL recommends that third coronavirus vaccine doses be offered 5 to 6 months

after the second dose to all those aged 18 or over [Internet]. The Finnish Institute for Health and Welfare. 2021 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://thl.fi/en/web/thlfi-en/-/thl-recommends-that-third-coronavirus-vaccine-doses-be-offered-5-to-6-months-after-the-second-dose-to-all-those-aged-18-or-over>

125. Efrati I. Israel confirms 21 omicron cases; expert panel to discuss fourth COVID shot [Internet]. Haaretz; 2021 [cited 30 March 2022]. Available from: <https://www.haaretz.com/israel-news/israel-confirms-21-omicron-cases-expert-panel-to-discuss-fourth-covid-shot-1.10444016>.
126. Reuters. France's health regulator backs vaccination for vulnerable children aged 5-11 [Internet]. Reuters; 2021 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.reuters.com/world/europe/frances-health-regulator-backs-vaccination-vulnerable-children-aged-5-11-2021-11-30/>
127. Lehto E. Finland to limit children's COVID-19 vaccines to high-risk households [Internet]. Reuters; 2021 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.reuters.com/world/europe/finland-limit-childrens-covid-19-vaccines-high-risk-households-2021-12-02/>
128. Danish Health Authority. Booster vaccination against COVID-19 [Internet]. Danish Health Authority; 2022 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.sst.dk/en/english/corona-eng/vaccination-against-covid-19/booster-vaccination>
129. Fox M. All vaccinated adults should get a Covid-19 booster shot because of the Omicron variant, CDC says [Internet]. CNN; 2021 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://edition.cnn.com/2021/11/29/health/cdc-booster-guidance-omicron/index.html>

3-31-2022

COVID-19 dari Perspektif Penyakit Ginjal : Dalam Rangka Memperingati Hari Ginjal Sedunia (World Kidney Day 2022)

Anandhara Indriani Khumaedi

Divisi Ginjal Hipertensi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, anandhara.indri@gmail.com

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Khumaedi, Anandhara Indriani (2022) "COVID-19 dari Perspektif Penyakit Ginjal : Dalam Rangka Memperingati Hari Ginjal Sedunia (World Kidney Day 2022)," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 1, Article 8.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i1.754

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss1/8>

This Editorial is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

COVID-19 dari Perspektif Penyakit Ginjal :

Dalam Rangka Memperingati Hari Ginjal Sedunia (*World Kidney Day 2022*)

Anandhara Indriani Khumaedi

Divisi Ginjal Hipertensi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Secara global, hingga saat ini pandemi *Coronavirus disease-19* (COVID-19) telah menjangkit lebih dari 450 juta orang di dunia dan menyumbang kematian sebanyak 6 juta jiwa.¹ Situasi di Indonesia menunjukkan bahwa 5,9 juta jiwa terkonfirmasi positif COVID-19, dengan kasus meninggal mencapai 150 ribu jiwa.² *Case fatality rate* (CFR) secara keseluruhan menunjukkan angka 2,6%, namun angka ini bervariasi sepanjang tahun dan pernah dilaporkan sebanyak 9,6% pada Juni 2020 di DKI Jakarta.³

COVID-19 menunjukkan beragam manifestasi klinis, mulai dari asimtomatik, gejala respirasi atas atau bawah, hingga respons sistem imun sistemik dengan kegagalan multiorgan yang dapat menimbulkan kematian. Walaupun menunjukkan CFR di bawah 5%, namun COVID-19 menunjukkan prognosis yang kurang baik pada berbagai kelompok populasi. Identifikasi karakteristik populasi ini sangat penting untuk menekan angka mortalitas, seperti prioritas pemberian vaksin atau administrasi terapi antivirus yang lebih agresif. Studi epidemiologi di Indonesia menunjukkan bahwa kematian akibat COVID-19 dipengaruhi oleh faktor risiko berupa usia tua (>70 tahun) dan pasien dengan komorbid seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit paru obstruktif kronik, dan penyakit ginjal kronik (PGK).^{3,4}

Ginjal merupakan organ yang terlibat erat dengan perjalanan penyakit COVID-19, baik sebagai faktor risiko seperti pada pasien PGK maupun sebagai komplikasi yang bermanifestasi sebagai gangguan ginjal akut (*acute kidney injury*/AKI). Hampir sepertiga pasien dengan COVID-19 mengalami AKI, dan kondisi ini merupakan prediktor kuat terhadap mortalitas, kelainan kardiovaskular, dan durasi rawat inap. Insiden AKI lebih banyak ditemukan pada perawatan intensif, yaitu sebanyak 46% dibandingkan dengan perawatan biasa yaitu 12%. Hal ini disebabkan karena, AKI pada pasien kritis mencerminkan beberapa kondisi seperti sepsis, kegagalan kardiorespirasi, penggunaan ventilator, penggunaan vasopresor, dan penanda inflamasi yang melibatkan multiorgan lain.⁵ Mortalitas akibat COVID-19 terkait AKI mencapai 35 - 80%,

dengan kematian mencapai 90% pada pasien COVID-19 AKI yang membutuhkan terapi pengganti ginjal.⁶

Insiden AKI pada COVID-19 bervariasi di berbagai stadium AKI. Berdasarkan kriteria KDIGO 2012, AKI stadium 1 merupakan AKI yang paling banyak ditemukan pada pasien COVID-19 secara keseluruhan (44% [IK 95% 38-50%]), diikuti AKI stadium 3 (34% [IK 95% 28-40%]), dan stadium 2 (19% [IK 95% 17-22%]). Terdapat perbedaan signifikan mengenai kebutuhan terapi pengganti ginjal pada pasien AKI yang dirawat di ruang intensif dibandingkan dengan pasien AKI yang dirawat di ruang biasa. Pada pasien COVID-19 dengan AKI yang dirawat di ruang intensif, insiden terapi pengganti ginjal mencapai 19%, sedangkan di ruang rawat biasa insiden terapi pengganti ginjal hanya 1%.⁵

Mekanisme AKI pada COVID bervariasi. Kondisi AKI dapat disebabkan karena dampak langsung dari virus SARS-CoV-2, maupun secara tidak langsung yang merupakan imbas dari respons inflamasi sistemik dan kegagalan kardiorespirasi.

Mekanisme langsung dari SARS-CoV-2 menyebabkan gangguan ginjal terbukti dengan adanya *collapsing glomerulopathy*, yaitu gambaran histopatologis yang umum ditemukan pada pasien dengan gen APOL1. Namun, belum banyak studi yang mendukung laporan kasus ini. Mekanisme *collapsing glomerulopathy* pada COVID-19 belum jelas, namun diduga disebabkan oleh proses autofagi dan kerusakan podosit.^{6,7} Mekanisme lain adalah melalui koagulasi, fibrinolisis dan endotelitis yang terjadi pada infeksi SARS-CoV-2. Virus SARS-CoV-2 secara spesifik menyerang endotel yang akan menyebabkan endotelitis, dan kondisi ini dapat ditemukan pada sel endotel ginjal. Inflamasi mikrovaskular ini akan mencetuskan aktivasi endotel yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular, dan kondisi protrombotik.⁷ Kerusakan sel akibat aktivasi sistem inflamasi akan memberikan *feedback* positif terhadap respons inflamasi. Sel yang mengalami nekrosis akan menyebabkan pelepasan *tissue factor*, mengaktifasi makrofag, hiperferitinemia,

badai sitokin, dan mengaktifasi komplemen. Aktivasi komplemen akan meningkatkan kadar komplemen C5b-9 dan C5a di sirkulasi dan desposisi C5b-9 dan C4d di jaringan, yang akan memberikan kembali *feedback* positif terhadap koagulasi dan respons inflamasi. SARS-CoV-2 yang berikatan pada reseptor ACE2 pada limfosit dan trombosit akan menyebabkan aktivasi platelet, koagulasi, dan apoptosis patologis pada sel.⁶

Secara tidak langsung, COVID-19 menyebabkan AKI melalui berbagai mekanisme, yaitu hipovolemia, nefrotoksitas, kegagalan kardiorespirasi atau komplikasi penggunaan ventilasi mekanik. Hipovolemia yang terjadi karena hiperpireksia, diare, atau mekanisme lain dapat menyebabkan gangguan aliran darah ke ginjal yang menyebabkan AKI. Penggunaan obat-obatan nefrotoksik seperti antibiotik juga dapat menyebabkan nefritis interstitial akut atau *acute tubular injury*. Penggunaan ventilasi mekanik pada pasien dengan pneumonia berat juga dapat menyebabkan AKI. Penggunaan *positive end expiratory pressure* (PEEP) yang tinggi akan menyebabkan peningkatan tekanan intratorakal, yang kemudian akan meningkatkan tekanan vena renalis sehingga menurunkan laju filtrasi glomerulus. Penggunaan ventilasi mekanik tekanan positif jenis apapun juga akan menyebabkan peningkatan tonus simpatis sehingga mengaktifasi sistem renin angiotensin. Pada kondisi syok sepsis atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) pasien terkadang dilakukan restriksi cairan, namun restriksi cairan tanpa memperhitungkan kondisi deplesi volume seperti diare, atau hiperpireksia juga dapat menyebabkan hipovolemia yang berisiko menjadi AKI. Sehingga, penilaian status volume dalam penanganan pasien COVID-19 dengan kondisi kritis sangat penting untuk mencegah hipovolemia.⁶

Penyakit ginjal kronik (PGK), khususnya pasien dengan penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) mempunyai kelainan regulasi sistem imun dan sangat rentan terhadap infeksi. Studi-studi di dalam dan di luar negeri menunjukkan bahwa PGK merupakan faktor risiko kematian yang signifikan pada penderita COVID-19. Data di Indonesia menunjukkan bahwa pasien dengan PGK dengan COVID-19 mempunyai risiko 2–5 kali lipat untuk terjadi kematian.^{3,4} Disamping gangguan sistem imun, pasien PGTA yang menjalani hemodialisis juga berisiko untuk terinfeksi karena kunjungan ke rumah sakit rutin sebanyak 2-3 kali seminggu, begitu pula pasien dengan PGTA yang telah menjalani transplantasi dan mengkonsumsi imunosupresan memiliki risiko yang sama untuk terinfeksi virus SARS-CoV-2.

Melihat data di atas, perlu dilakukan langkah-langkah untuk melindungi populasi rentan tersebut

terhadap infeksi, sehingga menekan risiko kematian. Langkah-langkah tersebut antara lain, prioritas pemberian vaksin pada populasi rentan, edukasi mengenai protokol kesehatan, serta adaptasi pelayanan kesehatan khususnya pada pusat-pusat hemodialisis dan pelayanan kesehatan jarak jauh (*telemedicine*). *National Kidney Foundation* telah mengeluarkan rekomendasi-rekomendasi protokol kesehatan untuk pasien dengan PGK/PGTA, seperti penggunaan masker yang benar, menghindari kerumunan, dan penggunaan obat-obatan rutin selama pandemi.⁹

Pasien PGTA yang menjalani dialisis juga berisiko besar terinfeksi COVID-19. Risiko ini lebih rendah pada pasien dengan dialisis peritoneal dan pasien dengan *home dialysis* karena dialisis dapat dilakukan di luar pusat layanan kesehatan. Namun, pada pasien yang menjalani hemodialisis, risiko infeksi sangat besar karena mereka harus mengunjungi fasilitas kesehatan sebanyak 2-3 kali seminggu dengan durasi 4-5 jam. Mengenai hal ini, Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) telah mengeluarkan panduan pencegahan transmisi COVID-19 di ruang dialisis. Panduan ini berisi mengenai langkah-langkah skrining awal pasien, kebijakan terkait jarak, tata laksana pasien hemodialisis rawat jalan yang terkonfirmasi positif COVID-19, hingga pengaturan rotasi tenaga medis. Panduan ini selain dibuat dengan tujuan mengurangi transmisi, juga untuk menjamin ketersediaan pelayanan dialisis di tengah pandemi COVID-19.¹⁰

Penggunaan *telemedicine* berkembang secara pesat sejak awal pandemi COVID-19. Walaupun layanan *telemedicine* tidak selalu tepat diaplikasikan pada semua pelayanan, namun pelayanan bagi pasien PGK yang membutuhkan *follow-up* longitudinal, layanan ini dinilai sangat bermanfaat. Berbagai kondisi seperti edema, kenaikan berat badan atau penurunan progresif fungsi ginjal yang cepat memang mengharuskan untuk pertemuan secara langsung dengan tenaga kesehatan. Namun, pada pasien PGK yang kondisinya tidak membutuhkan pemeriksaan fisik lengkap, dan membutuhkan evaluasi laboratorium dan anamnesis, layanan *telemedicine* ini dapat bermanfaat.^{11,12}

COVID-19 merupakan tantangan tersendiri bagi pasien yang menjalani transplantasi ginjal. Satu studi kohort observasional di Brazil menunjukkan bahwa kematian akibat COVID-19 pada resipien transplantasi ginjal secara keseluruhan mencapai 21%, dan proporsi ini meningkat pada pasien dalam perawatan, pasien dalam perawatan intensif dan pasien yang membutuhkan ventilasi mekanik. Studi ini juga menunjukkan bahwa usia, waktu transplantasi <1 tahun, penggunaan takrolimus dan asam mikofenolat, penggunaan steroid dosis tinggi,

serta adanya komorbid seperti hipertensi dan penyakit kardiovaskular merupakan kondisi yang berkaitan dengan prognosis yang buruk pada resipien transplantasi ginjal yang terinfeksi COVID-19.¹³

Studi invitro menunjukkan bahwa siklosporin dan takrolimus menunjukkan efek inhibitorik terhadap *Coronavirus*, namun belum ada bukti mengenai efikasi dari kedua obat ini yang bermakna secara klinis. Panduan-panduan merekomendasikan bahwa inhibitor kalsineurin seperti siklosporin dan takrolimus tetap dilanjutkan karena penghentiannya meningkatkan risiko terjadinya rejeksi dan meningkatkan penggunaan steroid dosis tinggi. Penggunaan antimetabolit seperti asam mikofenolat dan azatriopin disarankan untuk diturunkan dosisnya atau diberhentikan. Risiko rejeksi akibat penghentian obat-obatan tersebut tertutup dengan keuntungan pulihnya sistem imun untuk melawan infeksi. Hal ini didukung oleh tidak adanya bukti yang kuat yang menunjukkan penghentian atau pengurangan dosis antimetabolit berhubungan dengan angka rejeksi pada resipien transplantasi ginjal.¹²

COVID-19 telah menjadi tantangan unik di bidang nefrologi. Tidak hanya terkait dengan tingginya insiden dan risiko mortalitas pada AKI, namun juga berdampak pada kemampuan sistem medis untuk menyediakan terapi pengganti ginjal. Pasien dengan PGK dan PGTA yang menjalani dialisis dan terapi pengganti ginjal memiliki risiko tersendiri untuk terinfeksi COVID-19 berat dan memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum. Sehingga, adaptasi dan inovasi dalam pelayanan kesehatan perlu dilakukan untuk melindungi populasi rentan ini.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2022 21 March]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Satuan Tugas Penanganan COVID-19 (Satgas COVID-19). Peta sebaran COVID-19 [Internet]. Jakarta: Satgas COVID-19; 2022 [cited 2022 March 21]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
- Rozaliyani A, Savitri AI, Setianingrum F, Shelly TN, Ratnasari V, Kuswindarti R, et al. Factors associated with death in COVID-19 patients in Jakarta, Indonesia: an epidemiological study. *Acta Med Indones*. 2020;52(3):246–54.
- Surendra H, Elyazar IR, Djaafara BA, Ekawati LL, Saraswati K, Adrian V, et al. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Reg Heal - West Pacific*. 2021;9:100108.
- Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, et al. The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med*. 2021;3(1):83–98.
- Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(12):747–64.
- Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(11):751–64.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–6.
- National Kidney Foundation. Kidney disease & COVID-19 [internet]. New York: National Kidney Foundation [cited 2022 March 21]. Available from: <https://www.kidney.org/coronavirus/kidney-disease-covid-19>
- Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI). Panduan pencegahan transmisi COVID-19 di ruang dialisis. Jakarta: PERNEFRI; 2020.
- Belcher JM. The role of telenephrology in the management of CKD. *Kidney360*. 2020;1(11):1310–5.
- Kant S, Menez SP, Hanoun M, Fine DM, Crews DC, Brennan DC, et al. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):1–13.
- Requião-Moura LR, de Sandes-Freitas TV, Viana LA, Cristelli MP, de Andrade LGM, Garcia VD, et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: Results from the Brazilian multicenter cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7):1–20.

3-31-2022

Prediction Model of 30-Days Postoperative Pneumonia in Elderly Patient Undergoing Abdominal Surgery

Noto Dwimartutie

Divisi Geriatri, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, n_dwimartutie@yahoo.com

Harini Oktadiana

Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Gurmeet Singh

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Wifanto Saditya Jeo

Divisi Bedah Digestif, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Kuntjoro Harimurti

Divisi Geriatri, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Dwimartutie, Noto; Oktadiana, Harini; Singh, Gurmeet; Jeo, Wifanto Saditya; and Harimurti, Kuntjoro (2022) "Prediction Model of 30-Days Postoperative Pneumonia in Elderly Patient Undergoing Abdominal Surgery," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 1, Article 9.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i1.716

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss1/9>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Model Prediksi Kejadian Pneumonia 30 Hari Pasca Bedah Abdomen pada Pasien Usia Lanjut

Prediction Model of 30-Days Postoperative Pneumonia in Elderly Patient Undergoing Abdominal Surgery

Noto Dwimartutie¹, Harini Oktadiana², Gurmeet Singh³, Wifanto Saditya Jeo⁴, Kuntjoro Harimurti¹

¹Divisi Geriatri, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁴Divisi Bedah Digestif, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Noto Dwimartutie, Divisi Geriatri, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-RSCM, Jln. Diponegoro no. 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: n_dwimartutie@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Perubahan fisiologis sistem pernapasan pada usia lanjut meningkatkan risiko kejadian pneumonia pasca bedah. Pneumonia pasca bedah non-toraks ditemukan paling tinggi pada bedah abdomen. Tujuan penelitian ini adalah mendapatkan model prediksi pneumonia 30 hari pasca bedah abdomen pada pasien usia lanjut.

Metode. Penelitian dengan desain kohort retrospektif dilakukan dengan menggunakan rekam medis pasien usia lanjut yang menjalani bedah abdomen di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Analisis multivariat dengan regresi logistik digunakan untuk mendapatkan nilai odds ratio (OR). Performa kalibrasi dinilai dengan uji Hosmer-Lemeshow. Performa diskriminasi dinilai dengan menghitung area under the curve (AUC).

Hasil. Dari 753 subjek yang dilakukan bedah abdomen, sebanyak 9,2% subjek mengalami pneumonia 30 hari pasca bedah. Prediktor independen kejadian pneumonia adalah status fungsional [skor ADL Barthel 0-11, OR 6,908 (interval kepercayaan (IK) 95% 2,933-16,273); skor ADL Barthel 12-19, OR 3,191 (IK 95% 1,53-6,657)], bedah abdomen atas [OR 4,869 (IK 95% 1,805-13,132)], penyakit paru obstruktif kronik/PPOK [OR 6,888 (IK 95% 2,001-23,709)], dan albumin <3 g/dl [OR 2,54 (IK 95% 1,404-4,596)]. Model prediksi pneumonia terbagi menjadi risiko rendah (skor <2; probabilitas 3,4%), risiko sedang (skor 2-3; probabilitas 19,97%), dan risiko tinggi (skor >3; probabilitas 60,42%). Uji Hosmer-Lemeshow mendapatkan nilai p=0,452 dan AUC 0,811 (IK 95% 0,75-0,86).

Simpulan. Model prediksi pneumonia 30 hari pasca bedah abdomen pada pasien usia lanjut dengan 4 prediktor yaitu status fungsional, bedah abdomen atas, PPOK, dan kadar albumin <3 g/dl memiliki performa yang baik.

Kata Kunci: Bedah abdomen, model prediksi, pneumonia pasca bedah, usia lanjut

ABSTRACT

Introduction. Physiologic changes in respiratory tract in elderly increase incidence of post-operative pneumonia. Post-operative pneumonia in non-thoracic surgery was found higher in abdominal surgery. This study aimed to develop a prediction model of 30-day post-operative pneumonia in elderly patients undergoing abdominal surgery.

Methods. A retrospective cohort study was conducted using elderly patient's medical records who underwent abdominal surgery in Cipto Mangunkusumo General Hospital. Multivariate analysis using logistic regression was used to determine Odds Ratio (OR). Model's calibration performance was determined by Hosmer-Lemeshow test and its discrimination performance was determined by calculating area under the curve (AUC).

Results. Of 753 subject who underwent abdominal surgery, postoperative pneumonia was found in 9.2% subjects. Independent predictors for 30-day postoperative pneumonia were functional status [ADL Barthel 0-11, odds ratio (OR) 6.908 (95% confidence interval (CI) 2.933-16.273); ADL Barthel 12-19, OR 3.191 (95%CI 1.53-6.657)], upper abdominal surgery [OR 4.869 (95%CI 1.805-13.132)], chronic obstructive pulmonary disease [OR 6.888 (95%CI 2.001-23.709)], and albumin level <3 g/dl [OR 2.54 (95%CI 1.404-4.596)]. Prediction model of pneumonia was stratified into lower risk (score <2; probability 3.4%), moderate risk (score 2-3; probability 19.97%), and high risk (score >3; probability 60.42%). Hosmer-Lemeshow test revealed p-value 0.452 and the AUC value is 0.811 (95%CI 0.87-0.97).

Conclusion. A simple prediction model of 30-day post-operative pneumonia for elderly patients undergoing abdominal surgery consisted of 4 predictors (functional status, upper abdominal surgery, COPD and albumin level <3 g/dl) has a good performance.

Keywords: Abdominal surgery, elderly, postoperative pneumonia, prediction model

PENDAHULUAN

Sejalan dengan peningkatan populasi usia lanjut, proporsi usia lanjut yang menjalani prosedur pembedahan juga semakin meningkat.¹ Studi menunjukkan bahwa usia lanjut berhubungan dengan meningkatnya morbiditas dan mortalitas setelah pembedahan.²⁻³ Salah satu komplikasi pasca bedah yang sering terjadi adalah pneumonia.⁴⁻⁵

Di antara bedah non-toraks, insiden pneumonia pasca bedah paling tinggi terjadi pada bedah abdomen.⁶ Pasien yang menjalani bedah abdomen dan mengalami pneumonia pasca bedah akan mengalami peningkatan mortalitas hingga 10 kali lipat dibandingkan mereka yang tidak mengalami pneumonia pasca bedah.⁷

Pada usia lanjut terjadi proses perubahan fisiologis pada sistem pernapasan, seperti penurunan kekuatan otot pernapasan, penurunan kemampuan *recoil* paru, penurunan kelenturan dinding dada, serta penurunan refleks batuk dan menelan.⁸⁻¹⁰ Proses tersebut ditambah dengan trauma karena pembedahan, pemberian anestesi, disfungsi diafragma, dan respons stres yang dipicu respons inflamasi non-spesifik meningkatkan risiko pneumonia pasca bedah pada pasien usia lanjut.¹¹⁻¹³

Penelitian mengenai model prediksi ataupun sistem skor terjadinya pneumonia pasca bedah abdomen pada usia lanjut hingga saat ini belum ada. Penelitian yang ada saat ini bukan khusus pada populasi usia lanjut dan pada berbagai jenis operasi.¹⁴⁻¹⁵ Untuk itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan model prediksi kejadian pneumonia 30 hari pasca bedah abdomen pada usia lanjut.

METODE

Penelitian kohort retrospektif ini menggunakan data rekam medis pasien usia lanjut yang menjalani bedah abdomen di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta pada periode Januari 2013 sampai Desember 2017. Terdapat 16 variabel prediktor yang dinilai yaitu usia lanjut, status fungsional (*activities of daily living/ADL Barthel*), status nutrisi (*mini nutritional assessment/MNA* atau *malnutrition screening tools/MST*), obesitas, albumin, riwayat kejadian serebrovaskular, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), penyakit ginjal kronik, diabetes melitus, gagal jantung, merokok, steroid kronik, jenis bedah abdomen, bedah emergensi, jenis anestesi, dan kelas ASA. Luaran yang dinilai adalah pneumonia 30 hari pasca bedah yang didefinisikan sebagai pneumonia yang terjadi setelah pembedahan, sebelum pasien rawat jalan, atau dalam 30 hari setelah pembedahan jika pasien telah rawat jalan. Diagnosis pneumonia didapatkan dari diagnosis yang tertulis pada rekam medis yang terjadi

setelah pembedahan. Untuk mengetahui ada tidaknya kejadian pneumonia dalam 30 hari pasca bedah pada pasien yang sudah pulang perawatan sebelum 30 hari, maka dilakukan pendataan dengan melihat status rekam medis, melalui telepon, atau mendatangi tempat tinggal pasien. Perhitungan besar sampel dihitung berdasarkan rumus *rule of thumb*. Dengan memperkirakan proporsi komplikasi pneumonia pasca bedah pada pasien usia lanjut yang menjalani bedah abdomen adalah 20%, maka besar sampel minimal yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 750 pasien.

Kriteria inklusi adalah pasien usia lanjut (60 tahun atau lebih) yang menjalani bedah abdomen. Kriteria eksklusi adalah apabila terdiagnosis pneumonia sebelum pembedahan. Sedangkan, kriteria *drop out* apabila luaran tidak diketahui. Penelitian ini mendapatkan ijin etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Model prediksi dikembangkan dengan melakukan analisis bivariat dan dilanjutkan multivariat. Analisis bivariat dilakukan antara variabel prediktor dengan terjadinya kecepatan pneumonia pasca bedah. Untuk variabel berupa kategorik, analisis bivariat dilakukan dengan uji *log-rank*. Variabel prediktor yang pada analisis bivariat mempunyai nilai $p < 0,25$ diikutkan dalam analisis multivariat untuk membuat model prediksi pneumonia pasca bedah. Analisis multivariat dilakukan dengan teknik regresi logistik untuk mendapatkan nilai *odds ratio* (OR). Bila pada analisis multivariat prediktor memiliki nilai $p < 0,05$ atau mendekati nilai 0,05 namun dianggap secara klinis penting, maka prediktor tersebut menjadi prediktor independen kejadian pneumonia pasca bedah. Model prediksi disajikan dalam bentuk skor masing-masing prediktor dalam memprediksi probabilitas pneumonia pasca bedah untuk aplikasi klinisnya.

Stratifikasi kelas risiko pneumonia pasca bedah dibuat dengan menentukan risiko masing-masing nilai skor, dilanjutkan dengan membandingkan risiko pneumonia pasca bedah yang berbeda pada masing-masing skor tersebut. Titik potong ditetapkan berdasarkan perbedaan risiko pneumonia pasca bedah masing-masing kelompok menjadi tiga kelas risiko. Performa model dinilai dengan uji Hosmer-Lemeshow dan menghitung AUC, sedangkan validasi internal dinilai dengan metode *bootstrapping* dengan memperbanyak data 1000 kali. Analisis terhadap data yang tidak lengkap (*missing value analysis*) dilakukan untuk menilai apakah terdapat pengaruhnya terhadap validitas penelitian. Keseluruhan analisis data dilakukan menggunakan perangkat SPSS versi 21.0.

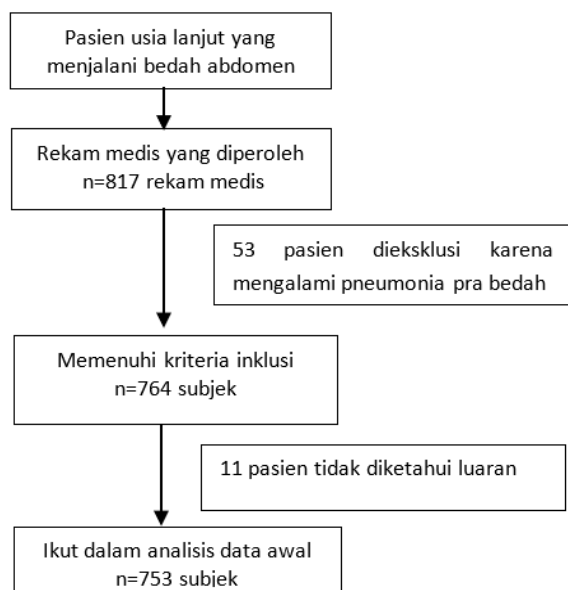
HASIL

Dari 972 pasien usia lanjut yang menjalani bedah abdomen, sebanyak 817 rekam medik pasien dapat diperoleh dan dilakukan evaluasi. Sebanyak 53 subjek dieksklusi karena mengalami pneumonia pra bedah dan 11 subjek *drop out* karena luaran tidak diketahui. Sehingga, didapatkan 753 subjek penelitian yang diikutsertakan dalam analisis data.

Jenis kelamin subjek terbanyak adalah laki-laki (52,9 %). Kelompok usia terbanyak adalah usia 60-69 tahun dengan median usia 66 tahun (rentang 60 – 87 tahun). Kejadian pneumonia 30 hari pasca bedah ditemukan sebanyak 69 subjek (9,2%). Karakteristik subjek penelitian selengkapnya dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Terdapat 4 variabel prediktor (status fungsional, nutrisi, obesitas, dan kadar albumin) yang tidak memiliki data lengkap (*missing data*). Pada analisis, 4 variabel tersebut didapatkan tidak memengaruhi luaran pneumonia pasca bedah sehingga analisis selanjutnya hanya melibatkan subjek dengan data yang lengkap (*complete case analysis*) yaitu pada sebanyak 686 subjek. Pada analisis bivariat (**Tabel 2**) didapatkan status fungsional, status nutrisi, obesitas, PPOK, kadar albumin, jenis bedah abdomen, bedah emergensi, jenis anestesi, dan kelas *American Society of Anesthesiologist* (ASA) merupakan variabel yang selanjutnya dimasukkan ke dalam analisis multivariat.

Pada analisis multivariat didapatkan status fungsional, bedah abdomen atas, PPOK dan kadar albumin <3 g/dl yang bermakna secara statistik (**Tabel 3**). Selanjutnya, pembuatan sistem skor model prediksi pneumonia 30 hari pasca bedah dapat dilihat pada **Tabel 4**.



Gambar 1. Alur subjek penelitian

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	N=753
Usia (tahun), median (rentang)	66 (60-87)
Kategori usia (tahun), n (%)	
60-69	539 (71,6)
70-79	191 (25,4)
≥ 80	23 (3,1)
Jenis kelamin, n (%)	
Perempuan	355 (47,1)
Laki- laki	398 (52,9)
Pendidikan, n (%)	
SD	91 (12,1)
SMP/SMA	218 (29)
Akademi/ perguruan Tinggi	158 (21)
Tidak ada data	286 (38)
Penyakit serebrovaskular, n (%)	14 (1,9)
Penyakit paru obstruktif kronik, n (%)	16 (2,1)
Penyakit ginjal kronik, n (%)	76 (10,1)
Diabetes melitus, n (%)	131 (17,4)
Gagal jantung, n (%)	24 (3,2)
Merokok, n (%)	67 (8,9)
Penggunaan steroid kronik, n (%)	1 (0,1)
Kategori status fungsional, n (%)	
ADL 20 (mandiri)	389 (51,7)
ADL 12-19 (ketergantungan ringan)	260 (34,5)
ADL 9-11 (ketergantungan sedang)	42 (5,6)
ADL 5-8 (ketergantungan berat)	27 (3,6)
ADL 0-4 (total)	9 (1,2)
Tidak ada data	26 (3,5)
Indeks massa tubuh (kg/m ²), median (rentang)	22 (14,5-37,6)
Obesitas, n (%)	183 (24,3)
Kadar albumin (g/dl), median (rentang)	3,77 (1,6-5,46)
Kadar albumin, n (%)	
Albumin ≥ 3 g/dl	573 (76,1)
Albumin < 3 g/dl	138 (18,3)
Tidak ada data	42 (5,6)
Status nutrisi, n (%)	
MST < 2 atau skor MNA >23,5 (normal / tidak berisiko malnutrisi)	467 (62)
MST ≥ 2 atau skor MNA < 17 dan MNA 17-23,5 (berisiko malnutrisi-malnutrisi)	260 (34,5)
Tidak ada data	26 (3,5)
Jenis pembedahan berdasarkan disiplin ilmu, n(%)	
Digestif	528 (70,1)
Ginekologi	128 (17)
Urologi	79 (10,5)
Digestif – ginekologi	12 (1,6)
Vaskular	4 (0,5)
Digestif – urologi	2 (0,3)
Jenis bedah abdomen, n (%)	
Abdomen bawah	208 (27,6)
Abdomen atas	545 (72,4)

Tabel 1. (Lanjutan)

Karakteristik	N=753
Bedah elektif, n (%)	607 (80,6)
Jenis anestesi, n (%)	
Regional	143 (19)
Umum	610 (81)
Kelas ASA, n (%)	
ASA 1	2 (0,3)
ASA 2	425 (56,4)
ASA 3	308 (40,9)
ASA 4	17 (2,3)
ASA 5	1 (0,1)

Berdasarkan skor total dari penjumlahan skor masing-masing variabel, model prediksi terbagi menjadi 3 kelas risiko yaitu kelas **risiko rendah (skor < 2)** dengan probabilitas pneumonia pasca bedah abdomen sebesar 3,4%, **risiko sedang (skor 2-3)** dengan probabilitas sebesar 19,97%, dan **risiko tinggi (skor >3)** dengan probabilitas sebesar 60,42%. Model prediksi ini memiliki kemampuan diskriminasi (membedakan usia lanjut yang diprediksi mengalami atau tidak mengalami pneumonia pasca bedah) yang baik (AUC 0,811; IK 95% 0,75-0,86). Kemampuan kalibrasi sistem skor berdasarkan uji Hosmer-Lemeshow adalah baik ($p=0,45$). Validasi internal didapatkan nilai $p=0,428$, yang menunjukkan performa kalibrasi sistem skor juga baik.

DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 69 pasien (9,2%) mengalami pneumonia 30 hari pasca bedah. Angka kejadian ini lebih besar dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Chen, dkk.¹⁶ sebesar 1,58% dan Arozullah, dkk.¹⁴ sebesar 1,5%. Perbedaan ini dapat terjadi karena perbedaan karakteristik subjek penelitian yang mana populasi penelitian Chen, dkk.¹⁶ adalah pasien usia lanjut yang menjalani bedah abdomen elektif saja, sedangkan pada penelitian Arozullah, dkk.¹⁴, populasi penelitiannya adalah pasien usia >50 tahun yang menjalani berbagai macam pembedahan, dengan persentase pasien yang menjalani operasi abdomen hanya 13%.

Pada model akhir analisis multivariat penelitian ini hanya didapatkan 4 variabel prediktor yang bermakna yaitu status fungsional, PPOK, jenis bedah abdomen, dan albumin. Penurunan status fungsional pada penelitian ini berhubungan dengan pneumonia pasca bedah. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Arozullah, dkk.¹⁴ serta Gupta, dkk.¹⁵ Imobilisasi dinilai dapat memengaruhi proses bersihan mukosilier saluran pernapasan yang dapat menyebabkan retensi sputum dan

dapat meningkatkan kejadian infeksi pneumonia maupun gagal napas.^{8,17}

Sesuai dengan penelitian Arozullah, dkk.¹⁴ yang mendapatkan hubungan yang bermakna antara PPOK dengan pneumonia pasca bedah, penelitian ini juga menemukan hal yang serupa. Pada kondisi PPOK terjadi hambatan aliran ekspirasi karena inflamasi pada saluran napas yang kecil dan destruksi parenkim paru. Mekanisme tersebut menyebabkan ketidaksesuaian ventilasi perfusi dan memengaruhi mekanik otot pernapasan. Kombinasi ketidaksesuaian ventilasi perfusi menurunkan pertukaran gas dan terjadi hipoventilasi alveolar yang menyebabkan gagal napas. Selain itu, pada PPOK terjadi gangguan transport mukosilier yang berpengaruh terhadap bersihan mukus.^{9,18}

Hubungan bermakna antara bedah abdomen atas dengan kejadian pneumonia pasca bedah ditemukan pada penelitian ini. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Chen, dkk.¹⁶ serta Brun, dkk.¹⁸ Bedah abdomen menyebabkan disfungsi diafragma. Adanya disfungsi diafragma meningkatkan risiko terjadinya pneumonia pasca bedah.¹⁹ Kadar albumin <3 g/dl ditemukan berhubungan dengan kejadian pneumonia pasca bedah. Hasil ini sejalan dengan penelitian oleh Huang, dkk.²⁰ dan Yamada, dkk.²¹. Pasien dengan kadar albumin yang rendah lebih rentan mengalami komplikasi paru karena mekanisme batuk yang tidak efektif, sekunder karena kelemahan otot.^{20,21}

Usia kronologis umumnya menjadi faktor risiko ataupun prediktor pneumonia pasca operasi^{14,16}, namun pada penelitian ini hasilnya tidak bermakna. Perbedaan hasil pada penelitian ini dimungkinkan jumlah pasien usia 80 tahun atau lebih yang lebih sedikit dibandingkan kelompok usia lain serta proporsi PPOK yang lebih rendah dibandingkan kelompok usia lain. Selain itu, dimungkinkan pula adanya kaitan dengan usia biologi seseorang yang mana usia biologi dikatakan lebih berperan dalam memprediksi luaran kesehatan dibandingkan usia kronologi. Usia biologi lebih merepresentasikan status penuaan pada seorang individu dibandingkan usia kronologi karena berhubungan dengan kondisi kesehatan yang kaitannya lebih dekat dengan proses menua.²² Salah satu penanda usia biologis pada usia lanjut adalah kondisi *frailty*/kerentanan.²³ Penelitian oleh Dwimartutie, dkk.²⁴ pada usia lanjut yang menjalani operasi menunjukkan bahwa *frailty* merupakan prediktor komplikasi 30 hari pasca operasi termasuk kematian.

Model prediksi kejadian pneumonia 30 hari pasca pembedahan ini memiliki diskriminasi yang baik dengan nilai AUC 0,811, seperti halnya penelitian oleh Arozullah, dkk.¹⁴ (AUC 0,805) dan Gupta, dkk.¹⁵ (AUC 0,86). Namun,

Tabel 2. Analisis bivariat prediktor dengan pneumonia 30 hari pasca bedah

Variabel prediktor	Pneumonia 30 hari pasca bedah		RR	IK 95 %	Nilai p
	Tidak, n (%)	Ya, n (%)			
Usia lanjut					
≥ 80 tahun	15 (78,9)	4 (21,1)	2,684	0,855-8,433	0,091
70-79 tahun	151 (89,3)	18(10,7)	1,2	0,674-2,136	0,536
60-69 tahun	453 (91)	45 (9)	referensi		
Status fungsional					
ADL 0-11	50 (69,4)	22 (30,6)	13,237	6,172-28,389	<0,001
ADL 12-19	208 (86,3)	33 (13,7)	4,773	2,412-9,443	<0,001
ADL 20	361(96,8)	12 (3,2)	referensi		
Status nutrisi					
Berisiko malnutrisi/malnutrisi	208 (84,6)	38 (15,4)	2,344	1,483-3,703	<0,001
Normal	411 (93,4)	29 (6,6)	referensi		
Obesitas					
Ya	162 (93,1)	12 (6,9)	0,641	0,352-1,168	0,138
Tidak	456 (89,2)	55 (10,8)	referensi		
Merokok					
Ya	54 (88,5)	7 (11,5)	1,195	0,572- 2,499	0,638
Tidak	565 (90,4)	60 (9,6)	referensi		
Steroid kronik					
Menggunakan steroid	1 (100)	0 (0)	-	-	1,000
Tidak menggunakan steroid	618 (90,2)	67 (9,8)	referensi		
Riwayat kejadian serebrovaskular					
Ada	11 (84,6)	2 (15,4)	1,593	0,436-5,819	0,368
Tidak ada	608 (90,3)	65 (9,7)	referensi		
Penyakit paru obstruktif kronik					
Ada	7(43,8)	9 (56,2)	6,498	3,952-10,683	<0,001
Tidak ada	612 (91,3)	58 (8,7)	referensi		
Penyakit ginjal kronik					
Ada	66 (88)	9 (12)	1,264	0,653- 2,446	0,49
Tidak ada	553 (90,5)	58 (9,5)	referensi		
Diabetes melitus					
Ada	111 (90,2)	12 (9,8)	0,999	0,552- 1,807	0,996
Tidak ada	508 (90,2)	55 (9,8)	referensi		
Gagal jantung					
Ada	17 (85)	3 (15)	1,66	0,474-5,818	0,433
Tidak ada	602 (90,4)	64 (9,6)	referensi		
Kadar albumin					
< 3 g/dl	97 (74,6)	33 (25,4)	4,151	2,676-6,441	<0,001
≥ 3 g/dl	522 (93,9)	34 (6,1)	referensi		
Jenis bedah abdomen					
Abdomen atas	446(87,8)	62(12,2)	4,345	1,775-10,634	0,001
Abdomen bawah	173 (97,2)	5 (2,8)	referensi		
Bedah emergensi					
Ya	98 (83,1)	20 (16,9)	2,048	1,262-3,324	0,004
Tidak	521 (91,7)	47 (8,3)	referensi		
Jenis anestesi					
Umum	496 (88,9)	62 (11,1)	2,844	1,167-6,931	0,013
Regional	123 (96,1)	5 (3,9)	referensi		
Kelas ASA					
ASA ≥ 3	250 (84,5)	46 (15,5)	2,886	1,762-4,728	<0,001
ASA < 3	360 (94,6)	21 (5,4)	Referensi		

Tabel 3. Analisis multivariat prediktor pneumonia 30 hari pasca bedah

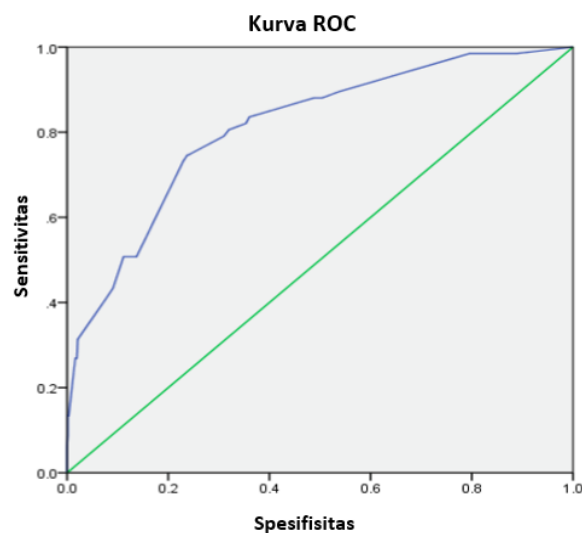
Variabel	OR	IK 95 %	Nilai p
Status fungsional			
ADL 0-11	6,908	2,933-16,273	<0,001
ADL 12-19	3,191	1,53-6,657	0,002
Bedah abdomen atas	4,869	1,805-13,132	0,002
Penyakit paru obstruktif kronik	6,888	2,001-23,709	0,002
Albumin <3 g/dl	2,540	1,404-4,596	0,002
ASA ≥ 3	1,665	0.906-3,061	0,101

Tabel 4. Pembuatan sistem skor model prediksi pneumonia 30 hari pasca bedah

Variabel	Koefisien B	Standard error	Koefisien B/standard error	Skor	Pembulatan skor
Status fungsional					
ADL Barthel 0-11	1,933	0,437	4,423	1,45	1,5
ADL Barthel 12-19	1,16	0,375	3,093	1,014	1
Bedah abdomen atas	1,583	0,506	3,128	1,025	1
Penyakit paru obstruktif kronik	1,93	0,631	3,05	1	1
Albumin < 3 g/dl	0,932	0,303	3,07	1,01	1

Tabel 5. Skor model prediksi pneumonia 30 hari pasca bedah

No	Variabel	Kategori	Skor
1	Status fungsional	ADL Barthel 0-11	1,5
		ADL Barthel 12-19	1
		ADL Barthel 20	0
2	Jenis bedah abdomen	Abdomen atas	1
		Abdomen bawah	0
3	Penyakit paru obstruktif kronik	Ada	1
		Tidak ada	0
4	Albumin	Albumin <3 g/dl	1
		Albumin ≥ 3 g/dl	0



kedua studi tersebut memiliki populasi penelitian yang berbeda dibandingkan penelitian ini. Populasi pada penelitian Arozullah, dkk.¹⁴ adalah pasien usia di atas 50 tahun yang menjalani berbagai macam pembedahan, sedangkan penelitian Gupta, dkk.¹⁵ pada pasien dewasa yang menjalani berbagai macam pembedahan.

Penelitian ini memiliki kelebihan yaitu merupakan penelitian khusus pada usia lanjut untuk memprediksi terjadinya pneumonia pasca bedah abdomen dengan komponen yang simpel dan sering digunakan. Keterbatasan penelitian ini adalah karena merupakan penelitian kohort retrospektif menggunakan rekam medis sehingga terdapat data yang tidak lengkap. Selain itu, faktor lain yang mungkin berhubungan dengan pneumonia pasca bedah seperti penurunan refleks batuk dan menelan yang seringkali ditemukan pada usia lanjut tidak ikut diteliti.

Penelitian ini dilakukan di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo sebagai rumah sakit rujukan nasional. Dengan kemungkinan perbedaan karakteristik pasien usia lanjut di rumah sakit lainnya, dibutuhkan uji validasi eksternal untuk menilai performa model prediksi ini pada tempat dan populasi yang berbeda.

SIMPULAN

Model prediksi dengan menggunakan variabel status fungsional, bedah abdomen atas, PPOK, dan albumin <3 g/dl menstratifikasi risiko pneumonia 30 hari pasca bedah menjadi tiga kelompok, yaitu risiko rendah (skor <2; probabilitas pneumonia 3,4%), risiko sedang (skor 2-3; probabilitas pneumonia 19,97%), dan risiko tinggi (skor >3; probabilitas pneumonia 60,42%). Model prediksi ini memiliki diskriminasi dan kalibrasi yang baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Beliveau MM, Multach M. Perioperative care for the elderly patient. *Med Clin N Am*. 2003;87:273-89.
2. Stamou SC, Dargas G, Dullum MK, Pfister AJ, Boyce SW, Bafi AS, et al. Beating heart surgery in octogenarians: perioperative outcome and comparison with younger age groups. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1140-5.
3. Kirchhoff P, Dincler S, Buchmann P. A multivariate analysis of potential risk factors for intra- and postoperative complications in 1316 elective laparoscopic colorectal procedures. *Ann Surg*. 2008;248:259-65.
4. Brennan TA, Leape LL, Laird NM. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med*. 1991;324:370-6.
5. Scarborough JE, Bennett KM, Englum BR, Pappaas TN, Lagoo-Deenadayalan SA. The impact of functional dependency on outcomes after complex general and vascular surgery. *Ann Surg*. 2015;261:432-7.
6. Iwamoto K, Ichiyama S, Shimokata K, Nakashima N. Postoperative pneumonia in elderly patients: incidence and mortality in comparison with younger patients. *Intern Med*. 1993;32: 274-7.
7. Dimick JB, Chen SL, Taheri PA, Henderson WG, Khuri SF, Campbell DA. Hospital costs associated with surgical complications: a report from the private-sector National Surgical Quality Improvement

Program. *J Am Coll Surg*. 2004;199:531-7.

8. Malani PN, Vaitkevicius PV, Orringer MB. *Perioperative evaluation and management*. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S, editors. *Hazzard's geriatric medicine & gerontology*. 6th ed. New York: Mc Graw Hill; 2009. p.436-45.
9. Pompei P. *Preoperative assessment and perioperative care*. In: Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, Larson EB, Meier DE, editors. *Geriatric medicine: an evidence based approach*. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 2003. p.213-25.
10. Ceba RJ, Sprung J, Gajic O, Warner DO. *The aging respiratory system: anesthetic strategies to minimize perioperative pulmonary complications*. In: Silverstein JH, Rooke JA, Reves JG, Mcleskey CH, editors. *Geriatric anesthesiology*. 2nd ed. New York: Springer; 2008. p.149-64.
11. Cheng S. Inflammatory and immune responses to surgery in the elderly: smoke or fire? *Int J Gerontol*. 2017;11:55.
12. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Ann Surg*. 2016;264:73-80.
13. Gonzalez-Martinez S, Tabuena N, Baranera MM, Marti Sauri I, Moll JL, Garci MAM, et al. Inflammatory markers as predictors of postoperative adverse outcome in octogenarian surgical patients : an observational prospective study. *Cir Esp*. 2015;93(3):166-73.
14. Chen P, A Y, Hu Z, Cun D, Liu F, Li W, et al. Risk factors and bacterial spectrum for pneumonia after abdominal surgery in elderly Chinese patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;59(1):186-9.
15. Arozullah A, Khuri SF, Henderson WG, Daley J. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135(10):847-57.
16. Gupta H, Gupta PK, Schuller D, Fang X, Miller WJ, Modrykamien A, et al. Development and validation of a risk calculator for predicting postoperative pneumonia. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(11):1241-9.
17. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, KHuri SF. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg*. 2000;232(2):242-53.
18. Brunn JA. Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery. *Chest*. 1997;111:564-71.
19. Canet J, Mazo V. Postoperative pulmonary complications. *Minerva Anesthesiologica*. 2010;76(2):139-44.
20. Huang TS, Hu FC, Fan CW, Lee CH, Jwo SC, Chen HY. A simple novel model to predict hospital mortality, surgical site infection, and pneumonia in elderly patients undergoing operation. *Dig Surg*. 2010;27(3):224-31.
21. Yamada H, Shinohara T, Takeshita M, Umesaki T, Fujimori Y, Yamagishi K. Postoperative complications in the oldest old gastric cancer patients. *Int J Surg*. 2013;11:467-71.
22. Yoo J, Kim Y, Cho ER, Jee SH. Biological age as a useful index to predict seventeen-year survival and mortality in Koreans. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):7.
23. Goggins WB, Woo J, Sham A, Ho SC. Frailty index as a measure of biological age in a Chinese population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(8):1046-51.
24. Dwimartutie N, Yusnidar P, Chandra S, Harimurti K. The impact of frailty on 30-day post-elective surgery complications in elderly patients: a prospective cohort study. *Acta Med Indones*. 2020;52(4):344-51.

3-31-2022

The Prevalence of Irritable Bowel Syndrome Using Rome IV Criteria in Medical Student and The Related Factors

Ardhi Rahman Ahani

Divisi Gastroenterologi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, ardhi.ahani@gmail.com

Ari Fahrial Syam

Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Rudi Putranto

Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Pringgogidgo Nugroho

Unit Epidemiologi Klinis, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Ahani, Ardhi Rahman; Syam, Ari Fahrial; Putranto, Rudi; and Nugroho, Pringgogidgo (2022) "The Prevalence of Irritable Bowel Syndrome Using Rome IV Criteria in Medical Student and The Related Factors," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 1, Article 10.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i1.715

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss1/10>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Kejadian Sindrom Kolon Iritabel Berdasarkan Kriteria Baru Roma IV pada Mahasiswa Kedokteran dan Faktor-Faktor yang Berhubungan

The Prevalence of Irritable Bowel Syndrome Using Rome IV Criteria in Medical Student and The Related Factors

Ardhi Rahman Ahani¹, Ari Fahrial Syam¹, Rudi Putranto², Pringgogidgo Nugroho³

¹Divisi Gastroenterologi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Unit Epidemiologi Klinis, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Ardhi Rahman Ahani. Divisi Gastroenterologi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia—RSUPN Cipto Mangunkusumo. Jl. Diponegoro No. 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: ardhi.ahani@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Pendidikan kedokteran memiliki masa studi yang panjang dan terdapat berbagai macam tugas serta ujian. Mahasiswa kedokteran yang menjalani pendidikan kedokteran dapat menghadapi masalah kesehatan sindrom kolon iritabel selama masa pendidikan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi sindrom kolon iritabel (SKI) pada mahasiswa kedokteran dengan menggunakan kriteria Roma IV dan faktor-faktor yang berhubungan.

Metode. Studi potong lintang dilakukan terhadap 350 mahasiswa kedokteran Universitas Indonesia tingkat I hingga tingkat V pada bulan November-Desember 2016. Pemilihan subjek dilakukan berdasarkan *stratified random sampling*. Pengumpulan data dilakukan melalui wawancara menggunakan kuesioner. Kriteria diagnosis yang digunakan adalah kriteria Roma IV. Dilakukan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara faktor-faktor dengan kejadian SKI pada mahasiswa kedokteran menggunakan uji chi square, uji T tidak berpasangan, dan alternatifnya. Analisis multivariat dilakukan dengan menggunakan regresi logistik.

Hasil. Proporsi sindrom kolon iritabel pada mahasiswa kedokteran perempuan dengan menggunakan kriteria Roma IV sebesar 18,3% dan pada mahasiswa kedokteran laki-laki sebesar 9,7% (IK 95% 1,11-3,91). Subtipe SKI terbanyak adalah subtipe diare (53,1%). Skor *student-life stress inventory*, baik *stressor* maupun *respons* terhadap *stressor*, pada mahasiswa dengan SKI lebih tinggi dibandingkan tanpa SKI, untuk skor *stressor* (66,4 (SB 11,4) vs. 60,0 (SB 12,2), $p=0,001$), dan skor *respons* terhadap *stressor* (64,0 (41-97) vs. 55,0 (35-88), $p<0,001$). Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian SKI di antaranya adalah jenis kelamin perempuan (aOR 2,14; IK 95% 1,12-4,08) dan ansietas (aOR 2,89; IK 95% 1,43-5,83).

Simpulan. Proporsi SKI pada mahasiswa kedokteran perempuan dengan menggunakan kriteria Roma IV 18,3% dan pada mahasiswa kedokteran laki-laki 9,7% (1,11-3,91 IK 95%), didominasi subtipe diare (53,1%). Ansietas dan jenis kelamin perempuan berhubungan dengan kejadian SKI.

Kata Kunci: Ansietas, kriteria Roma IV, sindrom kolon iritabel

ABSTRACT

Introduction. Medicine is a long study time. Medical student will take five years study to accomplish the education. Because the lot of task and some taken test, some medical student will face irritable bowel syndrome in their study periods. This study aims to identify the prevalence of IBS in medical student and related factors.

Methods. A cross-sectional study of 350 medical student Universitas Indonesia from first grade until fifth grade was done during November-December 2016. This study used stratified randomized sampling. The Rome IV criteria was used for diagnosing IBS. Interview with questionnaire guided was applied to all subjects. A bivariate analysis was done to know relationship between IBS and its related factors using chi-square, unpaired t-test, and their alternatives. Multivariate analysis was done using logistic regression test.

Results. The IBS proportions were 18.3% in the female medical students and 9.7% in the male medical students (95% CI 1.11-3.91). The highest subtype was diarrhea subtype (53.1%). Both student-life stress inventory score (stressor and response to stressor) were higher in IBS group than in non-IBS group (For stressor (66.4 (SB 11.4) vs 60.0 (SB 12.2), $p=0,001$) and for response

to stressor (64.0 (41-97) vs 55.0 (35-88), $p < 0.0001$). Female sex and anxiety were related to IBS ((aOR 2.14; 95% CI 1.12-4.08) and (aOR 2.89; 95% CI 1.43-5.83)).

Conclusions. The IBS proportions were 18.3% in the female medical students and 9.7% in the male medical students (95% CI 1.11- 3.91) with predominant diarrhea subtype (53.1%). Anxiety and woman were related to IBS.

Keywords: Anxiety, IBS, Rome IV criteria

PENDAHULUAN

Sindrom kolon iritabel (SKI) merupakan kumpulan gejala yang timbul akibat gangguan fungsional saluran cerna bawah. Morbiditas SKI yang cukup tinggi dan besarnya biaya pengobatan menjadikan SKI perlu mendapat perhatian khusus.¹ Studi menunjukkan prevalensi SKI bervariasi di setiap negara dan bergantung pada kriteria diagnostik yang digunakan.² Di seluruh dunia, prevalensi SKI mencapai sebesar 11,2%.³ Di negara barat, kasus SKI mencapai 8-20% dari total populasi dewasa.⁴ Data epidemiologi di Asia masih terbatas, di Vietnam prevalensi SKI dilaporkan sebesar 7,2%.⁵

Kejadian sindrom kolon iritabel pada mahasiswa kedokteran dihubungkan dengan gejala depresi dan ansietas.⁶ Waktu studi yang panjang, banyaknya ujian yang diikuti, ditambah dengan tugas jaga saat periode klinik membuat mahasiswa kedokteran berada di dalam kondisi stress yang konstan. Kondisi stress menyebabkan prevalensi SKI pada mahasiswa kedokteran menjadi cukup tinggi.^{7,8} Suatu penelitian yang dilakukan di Saudi Arabia mendapati prevalensi SKI pada mahasiswa kedokteran sebesar 31,8%.⁸

Jenis kelamin merupakan satu faktor yang dipikirkan berhubungan dengan kejadian SKI. Pada penelitian yang dilakukan oleh Ibrahim, dkk.⁶ kejadian SKI dilaporkan lebih tinggi pada wanita dan mahasiswa berumur lebih dari 22 tahun. Prevalensi SKI meningkat dengan bertambahnya tingkatan, kecuali pada mahasiswa tingkat empat.

Faktor-faktor lain yang didapatkan berpengaruh dengan kejadian SKI di antaranya obesitas, ansietas, tinggal di asrama, stress emosional pada 6 bulan sebelumnya, dan lama tidur kurang dari 8 jam per hari.^{6,9,10} Beberapa penelitian sebelumnya yang dilakukan pada mahasiswa kedokteran masih menggunakan kriteria Roma III.^{9,11} Sedangkan, penegakan diagnostik dengan menggunakan kriteria baru Roma IV belum banyak digunakan.

Suatu studi yang dilakukan di fasilitas pelayanan kesehatan sekunder di Inggris melaporkan sensitivitas kriteria Roma III sebesar 68,8%, sedangkan spesifisitas sebesar 79,5%.⁹ Sementara untuk kriteria Roma IV, sebuah studi mendapatkan sensitivitasnya sebesar 62,7% dan spesifisitas sebesar 97,1%.¹⁰ Hal ini berimplikasi klinis jumlah kasus yang didapatkan dengan menggunakan

kriteria Roma IV lebih sedikit dibandingkan dengan menggunakan kriteria Roma III.

Beberapa faktor yang berhubungan dengan kejadian SKI dari penelitian-penelitian sebelumnya masih belum konsisten.^{6,7,12-16} Pada sebagian besar penelitian, jenis kelamin perempuan merupakan faktor yang berhubungan dengan kejadian SKI.¹⁵ Namun, pada studi lainnya dilaporkan tidak ada perbedaan bermakna kejadian SKI pada perempuan dan laki-laki. Begitupula beberapa faktor lain, seperti ansietas dan depresi, asupan makanan, status tinggal bersama orang tua, tahapan pendidikan, dan pendapatan keluarga.¹²

Kesehatan spiritual dianggap sebagai komponen kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan.¹³ Pada penelitian yang dilakukan oleh Kristin, dkk.¹⁴ dilaporkan bahwa intervensi penenangan diri dapat mengurangi keluhan SKI. Walaupun demikian, penelitian mengenai SKI pada mahasiswa umumnya belum memasukkan status spiritualitas sebagai faktor yang berpengaruh terhadap kejadian SKI.

Belum tersedianya penelitian mengenai SKI pada mahasiswa kedokteran dengan menggunakan kriteria Roma IV, serta inkonsistensi hasil penelitian mengenai faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian SKI pada mahasiswa kedokteran menjadi dasar dilakukannya penelitian ini. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi SKI pada mahasiswa kedokteran dengan menggunakan kriteria Roma IV dan faktor-faktor yang berhubungan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi data awal dalam penentuan kebijakan bagi pemangku kebijakan pendidikan, serta menambah pengetahuan mengenai sindrom kolon iritabel bagi tenaga kesehatan.

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang dilakukan di kampus Universitas Indonesia bulan November hingga Desember 2016. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah mahasiswa kedokteran berusia ≥ 15 tahun dan bersedia secara sukarela mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi adalah terdapat tanda-tanda *red flag*, seperti demam, muntah, perdarahan per rektal, penurunan berat badan, melaporkan sendiri menderita *inflammatory*

bowel disease, riwayat penggunaan obat ulkus peptikum, dan riwayat operasi gastrointestinal sebelumnya.

Kriteria diagnosis sindrom kolon iritabel menggunakan kriteria Rome IV,¹⁷ yaitu adanya nyeri abdomen berulang, minimal satu kali per minggu pada tiga bulan terakhir dan berhubungan dengan dua atau lebih kriteria berikut: 1) defekasi; 2) perubahan frekuensi buang air besar; 3) perubahan bentuk feses.

Dengan menggunakan rumus untuk studi deskriptif kategorik dan prevalensi pada kepustakaan 32% dan presisi sebesar 5%, besar sampel yang dibutuhkan adalah sebanyak 335. Namun, untuk menghindari data yang tidak lengkap, besar sampel minimal dibulatkan menjadi 350 subjek.

Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan *stratified random sampling*. Pada setiap tingkatan dilakukan randomisasi dengan perbandingan lelaki dan perempuan yaitu 1:1. Daftar nama mahasiswa kedokteran didapatkan dari daftar absensi. Randomisasi dilakukan menggunakan program Microsoft® Excel 2010.

Instrumen yang digunakan dalam penelitian adalah kuesioner yang terstandar, di antaranya kuesioner HADS,¹⁵ SLSI,¹⁶ PSQI,¹⁷ dan FACIT-Sp.²⁴ Kuesioner tersebut sudah banyak digunakan di luar negeri dan berbagai macam etnik, serta dinilai mempunyai hasil yang valid bila dikerjakan oleh tenaga kesehatan.

Proses pengumpulan data dilakukan oleh peneliti dibantu oleh asisten peneliti yang telah dilakukan *briefing* sebelumnya. Asisten peneliti merupakan dokter umum dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Sebelum dilakukan pengisian kuesioner, calon subjek penelitian diberikan informasi umum mengenai sindrom kolon iritabel dan calon subjek penelitian diberi kesempatan bertanya jika ada pertanyaan yang tidak jelas.

Konfirmasi data yang tidak lengkap dilakukan secara langsung kepada subjek setelah pengisian kuesioner selesai, atau melalui telepon, pesan singkat, maupun email. Data yang telah terkumpul selanjutnya diolah menggunakan perangkat SPSS versi 23. Penelitian ini telah mendapatkan keterangan lolos kaji etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

HASIL

Selama periode penelitian, terdapat sebanyak 358 mahasiswa kedokteran. Namun, sebanyak 5 orang menolak untuk dilakukan wawancara dan 1 orang sedang berada di luar negeri, serta 2 orang lainnya mengkonsumsi obat *proton pump inhibitor* (PPI) setiap hari. Sehingga, didapatkan 350 mahasiswa yang menjadi subjek pada

penelitian ini. Rerata usia subjek penelitian adalah 19,9 (SB 1,6) tahun, dengan usia termuda 16 tahun dan tertua 23 tahun. Suku bangsa terbanyak berasal dari Jawa (33,4%), diikuti Tionghoa (14,3%), Sunda (12,6%), Minang (9%), dan Batak (9%). Karakteristik subjek penelitian selengkapnya dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Rerata indeks massa tubuh subjek pada penelitian ini 22,7 (SB 3,8) kg/m². Sebanyak 80,9% subjek penelitian memiliki nilai spiritual yang baik dan sebanyak 74,9% subjek penelitian memiliki kualitas tidur yang kurang.

Dari hasil penelitian ini didapatkan proporsi SKI pada mahasiswa kedokteran perempuan sebesar 18,3% dan proporsi SKI pada mahasiswa kedokteran laki-laki sebesar 9,7% (IK 95% 1,11-3,91). Subtipe sindrom kolon iritabel terbanyak adalah subtipe diare 53,1%, diikuti subtipe campuran sebanyak 34,7%, dan subtipe konstipasi sebanyak 12,2%. Pada penelitian ini juga didapatkan mahasiswa kedokteran yang mengalami SKI terbanyak berasal dari suku Jawa (38,8%), diikuti Minang (16,3%), Tionghoa (14,3%), Batak (6,1%), dan Bugis (6,1%). Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian SKI di antaranya adalah jenis kelamin perempuan (**Tabel 2**).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Jumlah, n (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	175 (50,0)
Perempuan	175 (50,0)
Pendapatan keluarga	
Cukup atau kurang	147 (42,0)
Lebih dari cukup	203 (58,0)
Tinggal bersama orangtua	
Ya	182 (52,0)
Tidak	168 (48,0)
Komorbid ansietas	
Normal	211 (60,3)
<i>Borderline</i>	81 (23,1)
Ansietas	58 (16,6)
Komorbid depresi	
Normal	319 (91,1)
<i>Borderline</i>	24 (6,9)
Depresi	7 (2,0)
Olahraga rutin	
Ya	73 (20,9)
Tidak	277 (79,1)

Tabel 2. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian sindrom kolon irritable (SKI)

Variabel	SKI, n (%)	Bukan SKI, n (%)	X ²	Nilai p	OR	IK 95%
Jenis kelamin						
Laki-laki	17 (9,7)	158 (90,3)	5,34	0,021	2,08	1,11-3,91
Perempuan	32 (18,3)	143 (81,7)				
Usia						
<22 thn	42 (14,7)	243 (85,3)	0,69	0,405	0,69	0,30-1,63
≥22 thn	7 (10,8)	58 (89,2)				
Tahap pendidikan						
Tingkat I	7 (10,0)	63 (90,0)	1,02	0,313	0,60	0,22-1,64
Tingkat II	11 (15,7)	59 (84,3)	0,00	1,000	1,00	0,40-2,48
Tingkat III	13 (18,6)	57 (81,4)	0,20	0,654	1,22	0,51-2,95
Tingkat IV	7 (10,0)	63 (90,0)	1,02	0,313	0,60	0,22-1,64
Tingkat V	11 (15,7)	59 (84,3)	-	-	-	-
Indeks massa tubuh						
Tidak obesitas	42 (15,7)	226 (84,3)	2,65	0,103	0,50	0,22-1,16
Obesitas	7 (8,5)	75 (91,5)				
Ansietas						
Non-morbid	32 (11,0)	260 (89,0)	13,53	<0,001	3,37	1,71-6,61
Ansietas morbid	17 (29,3)	41 (70,7)				
Depresi						
Non-morbid	47 (13,7)	296 (86,3)	-	0,255	2,52	0,47-13,36
Depresi Morbid	2 (28,6)	5 (71,4)				
Olahraga rutin						
Ya	7 (9,6)	66 (90,4)	1,49	0,22	1,68	0,72-3,92
Tidak	42 (15,2)	235 (84,8)				

Beberapa faktor ditemukan tidak bermakna dalam penelitian ini di antaranya adalah status tinggal bersama orangtua vs. tinggal sendiri (13,1% vs. 14,9%, $p=0,405$), status pernikahan orang tua tidak cerai vs. cerai (14,5% vs. 5,6%, $p=0,487$), pendapatan keluarga lebih dari cukup vs. cukup atau kurang (14,3% vs. 13,6%, $p=0,86$), dan indeks prestasi kumulatif $<3,5$ vs. $\geq 3,5$ (15,9% vs. 13,5%, $p=0,58$). Sedangkan, ansietas morbid berhubungan dengan kejadian SKI pada mahasiswa kedokteran ($p<0,001$). Proporsi kejadian SKI juga ditemukan lebih tinggi pada mahasiswa kedokteran dengan depresi (28,6%) dan lebih rendah pada mahasiswa kedokteran yang berolahraga (9,6%), namun hasil tersebut tidak bermakna secara statistik. Asupan makanan, baik makanan pedas, daging, dan kafein tidak ditemukan memiliki hubungan bermakna dengan kejadian SKI. Proporsi SKI pada mahasiswa yang makan daging sebesar 13,9% lebih rendah dibanding yang tidak makan daging (14,2%), $p=0,939$. Sedangkan, proporsi SKI pada mahasiswa kedokteran yang makan pedas lebih tinggi dibandingkan yang tidak makan pedas (14,4% vs. 13,7%, $p=0,848$).

Proporsi mahasiswa kedokteran yang mengonsumsi kafein lebih tinggi dibanding tidak mengonsumsi kafein (25% vs. 13,5%, $p=0,256$). Apabila variabel status

spiritualitas dan kualitas tidur dibuat dalam bentuk variabel numerik, yaitu skor FACIT-SP dan skor PSQI, maka terdapat perbedaan proporsi skor PSQI antara mahasiswa dengan sindrom kolon irritable dan mahasiswa tanpa sindrom kolon irritable, seperti yang terlihat pada **Tabel 3**.

Perbandingan total skor SLSI untuk *stressor* pada mahasiswa kedokteran dengan sindrom kolon irritable dan tanpa sindrom kolon irritable dapat dilihat pada **Tabel 4**. Apabila tingkat stress mahasiswa dibedakan menurut jenis kelamin, hasil analisis dapat dilihat pada **Tabel 5**. Pada mahasiswa kedokteran perempuan, faktor *stressor* yang berbeda antara mahasiswa dengan sindrom kolon irritable dan tanpa sindrom kolon irritable adalah konflik, dan faktor respons terhadap *stressor* yang berbeda adalah fisiologis dan emosional. Sedangkan pada mahasiswa laki-laki, faktor *stressor* yang berbeda antara mahasiswa dengan sindrom kolon irritable dan tanpa sindrom kolon irritable adalah paksaan pada diri sendiri dan faktor respons terhadap *stressor* yang berbeda adalah fisiologis, emosional, perilaku, dan kognitif.

Tabel 3. Total skor FACIT-SP dan PSQI pada mahasiswa dengan dan tanpa sindrom kolon irritable (SKI)

Variabel	SKI, rerata (SB)	Bukan SKI, rerata (SB)	Nilai p
Total skor FACIT-SP	35,7 (6,22)	35,0 (6,60)	0,50
Total skor PSQI	6,7 (2,25)	5,8 (2,12)	0,004

FACIT-SP=functional assessment of chronic illness therapy-spiritual well being scale; PSQI= Pittsburgh sleep quality index

Tabel 4. Perbandingan total skor SLSI untuk stressor dan respons terhadap stressor antara mahasiswa dengan dan tanpa sindrom kolon irritable (SKI)

Variabel	SKI	Bukan SKI	Nilai p
Total skor SLSI untuk stressor, rerata (SB)	66,4 (11,37)	60,0 (12,21)	0,001
Total skor SLSI untuk respons terhadap stressor, median (rentang)	64,0 (41-97)	55,0 (35-88)	<0,001

Tabel 5. Skor stressor dan respons terhadap stressor pada mahasiswa laki-laki dan perempuan dengan dan tanpa sindrom kolon irritable (SKI)

Variabel	SKI	Bukan SKI	Nilai p
Stressor			
Frustasi, rerata (SB)			
Laki-laki	15,8 (SB 4,2)	13,9 (SB 3,8)	0,06
Perempuan	15,0 (7-26)	13,0 (7-27)	0,05
Konflik, rerata (SB)			
Laki-laki	8,3 (SB 2,34)	7,9 (SB 2,4)	0,45
Perempuan	9,5 (5-15)	8,0 (3-15)	0,002
Tekanan, rerata (SB)			
Laki-laki	12,2 (SB 3,24)	10,9 (SB 3,3)	0,13
Perempuan	12,7 (SB 2,6)	11,6 (SB 3,2)	0,09
Perubahan, rerata (SB)			
Laki-laki	7,4 (SB 2,8)	6,9 (SB 2,7)	0,50
Perempuan	7,5 (SB 2,9)	6,9 (SB 3,1)	0,32
Paksaan pada diri sendiri, rerata (SB)			
Laki-laki	23,2 (SB 3,2)	19,2 (SB 3,9)	0,002
Perempuan	21,6 (SB 3,4)	20,3 (SB 4,0)	0,10
Reaksi terhadap stressor			
Fisiologis, rerata (SB)			
Laki-laki	29,9 (SB 7,5)	26,2 (SB 6,9)	0,04
Perempuan	31,0 (19-51)	26,0 (15-48)	0,002
Emosional, median (rentang)			
Laki-laki	13,0 (6-16)	10,0 (4-20)	0,02
Perempuan	11,5 (8-20)	10,0 (4-19)	0,015
Perilaku, rerata (SB)			
Laki-laki	16,1 (SB 5,5)	13,7 (SB 3,5)	0,01
Perempuan	16,1 (SB 3,1)	14,8 (SB 3,3)	0,05
Kognitif, rerata (SB)			
Laki-laki	4,0 (SB 1,8)	5,0 (SB 1,9)	0,04
Perempuan	5,2 (SB 1,7)	5,2 (SB 1,8)	0,87

Tabel 6. Hasil analisis multivariat faktor yang berhubungan dengan kejadian sindrom kolon irritable pada mahasiswa kedokteran

Variabel	Nilai p	aOR (IK 95%)
Ansietas	0,003	2,89 (1,43-5,83)
Jenis kelamin	0,021	2,14 (1,12-4,08)
Kualitas tidur kurang	0,103	2,15 (0,86-5,41)

DISKUSI

Sebanyak 350 subjek ikut serta dalam penelitian. Sesuai metode penelitian, seluruh subjek terbagi rata menurut jenis kelamin dan tingkatan dengan rerata usia yaitu 19,9 (SB 1,6) tahun. Pada studi yang dilakukan oleh Ibrahim, dkk.⁶ didapatkan rerata usia subjek adalah 21,7 (SB 1,8) tahun. Pada penelitian ini, rerata usia lebih muda kemungkinan disebabkan oleh adanya subjek dengan usia termuda yaitu 16 tahun. Adanya sistem pendidikan percepatan satu tahun di tingkat sekolah menengah pertama dan satu tahun di tingkat sekolah menengah atas memungkinkan seseorang menjadi mahasiswa kedokteran dalam usia yang muda.¹⁸

Subjek penelitian terbanyak berasal dari suku Jawa (33,4%). Namun pada penelitian ini, suku bervariasi. Secara total, terdapat 31 suku bangsa yang terlibat di dalam penelitian ini. Subjek penelitian sedikit lebih banyak dengan kriteria pendapatan keluarga lebih dari cukup (58,0%) dan tinggal bersama orang tua (52,0%). Sebanyak 94,7% subjek penelitian memiliki orang tua yang hidup bersama. Hasil tersebut tidak berbeda jauh dengan penelitian yang dilakukan oleh Ibrahim, dkk.⁶ dan Al-Ghamdi, dkk.¹⁸

Pada penelitian ini, sebanyak 20,9% mahasiswa kedokteran mempunyai kebiasaan olahraga rutin. Angka ini lebih rendah bila dibandingkan dengan penelitian Ibrahim, dkk.⁶ dan Costanian, dkk.²⁰

Proporsi sindrom kolon irritable pada mahasiswa kedokteran perempuan dengan menggunakan kriteria Roma IV sebesar 18,3% dan pada mahasiswa laki-laki sebesar 9,7% (IK 95% 1,11-3,91) dan didominasi sub tipe diare (53,1%). Proporsi pada penelitian ini 50% lebih rendah dibandingkan penelitian yang dilakukan Ibrahim, dkk.⁶ Namun demikian, Ibrahim, dkk.⁶ pada penelitiannya menggunakan kriteria Roma III. Kriteria Roma IV itu sendiri mempunyai implikasi klinis jumlah kasus yang tersaring lebih sedikit.

Sub tipe sindrom kolon irritable terbanyak pada penelitian ini adalah sub tipe diare. Penelitian terbaru menunjukkan sub tipe diare merupakan yang paling banyak ditemukan pada kejadian SKI (57,14%), kemudian diikuti dengan tipe campuran (28,6%), sub tipe konstipasi, dan yang tidak dapat diklasifikasikan masing-masing sebanyak 7%.²¹ Peningkatan motilitas usus besar pada pasien dengan sub tipe diare terjadi akibat peningkatan kadar 5HT postprandial di darah.²²

Faktor-faktor seperti usia, status tinggal bersama orang tua, tahap pendidikan, asupan makanan, pendapatan keluarga, indeks prestasi kumulatif, status cerai orang tua, indeks massa tubuh, dan status spiritual

tidak berhubungan dengan sindrom kolon irritable. Di sisi lain, faktor jenis kelamin wanita, ansietas, skor *stressor*, dan gangguan tidur berhubungan dengan kejadian SKI. Hal ini menguatkan patofisiologi SKI secara umum yang mana *stressor* menyebabkan pengaktifan HPA aksis, kemudian meningkatkan *corticotropin releasing factor* (CRF), dan *stressor* juga mengaktifkan *brain-gut axis*. Penelitian yang dilakukan oleh Carmen, dkk.²³ mendapati bahwa pada orang yang sehat, ketika stress terjadi perubahan sekresi saluran cerna dan respons permeabilitas.

Penelitian oleh Videlock, dkk.²⁴ mendukung kejadian sindrom kolon irritable yang lebih tinggi pada wanita. Pada penelitian tersebut, respons aksis hipotalamus pituitari adrenal pada wanita dengan sindrom kolon irritable meningkat dengan adanya *stressor* dan respons emosional, serta peningkatan hubungan antara sirkuit emosional dan tindakan karena distensi viseral.

Pada ansietas morbid didapatkan peningkatan aktivitas saraf simpatis sehingga meningkatkan hipersensitivitas viseral. Pada penelitian lain, didapatkan orang dengan ansietas terjadi aktivitas berlebih dari CRF otak dan sistem sinyal reseptor CRF. Pemberian CRF intravena dapat meningkatkan nyeri abdomen dan motilitas kolon pada pasien dengan sindrom kolon irritable dibandingkan kontrol.²⁵

Kelebihan penelitian ini yaitu merupakan penelitian pertama di Indonesia dengan menggunakan kriteria Roma IV dalam mendiagnosis sindrom kolon irritable. Pemilihan subjek penelitian dilakukan dengan teknik randomisasi bertingkat dengan perbandingan lelaki dan perempuan 1:1. Waktu penelitian juga dilakukan pada kurun maksimal hingga 2 minggu sebelum subjek penelitian menghadapi ujian akhir. Walaupun demikian, penelitian ini juga masih memiliki keterbatasan, antara lain desain yang digunakan adalah desain potong lintang sehingga hubungan temporal sebab dan akibat dari faktor-faktor tersebut tidak dapat disimpulkan. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut dengan menggunakan desain kohort diperlukan untuk menilai lebih baik hubungan sebab dan akibat.

SIMPULAN

Proporsi SKI pada mahasiswa kedokteran perempuan dengan menggunakan kriteria Roma IV adalah 18,3% dan pada mahasiswa laki-laki sebesar 9,7% (1,11-3,91 IK 95%), didominasi sub tipe diare (53,1%). Studi ini menunjukkan ansietas dan jenis kelamin perempuan berhubungan dengan kejadian SKI. Implikasi dari penelitian ini yaitu perlunya skrining sindrom kolon irritable dan tata laksana sejak dini, sehingga mahasiswa kedokteran memiliki kualitas hidup dan prestasi yang baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. 1. Ford AC, Talley NJ. *Irritable bowel syndrome*. In: Feldman M, Friedman L S, Brandt L J, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p.2139-53.
2. 2. Ahmed A, Mohamed RA, Silem HA, Eidein HN. Pattern of irritable bowel syndrome and its impact on quality of life in primary health care center attendees, Suez governorate, Egypt. *Pan Afr Med J*. 2011;9(6):1-9.
3. 3. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-21.
4. 4. Ahmed M. *Irritable bowel syndrome*. In: Hasan M, Akbar SMF, Al Mahtab M, editors. *Textbook of hepato-gastroenterology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher; 2015.
5. 5. Zuckerman MJ, Nguyen G, Ho H, Nguyen L, Gregory GG. A survey of irritable bowel syndrome in Vietnam using the rome criteria. *Dig Dis Sci*. 2006;51(5):946-51.
6. 6. Ibrahim NKR, Battarjee WF, Almeshmadi SA. Prevalence and predictors of irritable bowel syndrome among medical students and interns in King Abdulaziz University, Jeddah. *Libyan J Med*. 2013;8(1):21287.
7. 7. Naeem SS, Siddiqui EU, Kazi AN, Memon AA, Khan ST, Ahmed B. Prevalence and factors associated with irritable bowel syndrome among medical students of Karachi, Pakistan: A cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2012;5(255):1-5.
8. 8. Liu Y, Liu L, Yang Y, He Y, Zhang Y, Wang M, et al. A school-based study of irritable bowel syndrome in medical students in Beijing, China: prevalence and some related factors. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014(1):1-8.
9. 9. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1262-70.
10. 10. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL, Chang L, Chey W, Crowell MD. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1481-91.
11. 11. Yan Y, Xiu L, Chang Q, Yan B, Qiu J, Yan Q. Prevalence of irritable bowel syndrome in Chinese college and university students assessed using Rome III criteria. *World J Gastroenterol*. 2010;16(33):4221-6.
12. 12. Shen L, Kong H, Hou X. Prevalence of irritable bowel syndrome and its relationship with psychological stress status in Chinese university students. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(1):1885-90.
13. 13. Bredle JM, Salsman JM, Debb SM, Arnold BJ, Cella D. Spiritual well-being as a component of health-related quality of life: the functional assessment of chronic illness therapy-spiritual well-being scale (FACIT-Sp). *Religions*. 2011;2(1):77-94.
14. 14. Zernicke KA, Campbell TS, Blustein PK, Fung TS, Johnson JA, Bacon SL, et al. Mindfulness-based stress reduction for the treatment of irritable bowel syndrome symptoms: a randomized wait-list controlled trial. *Int J Behav Med*. 2012;20(3):385-96.
15. 15. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77.
16. 16. Gadzella BM, Baloglu M, Masten WG, Wang Q. Validity and reliability of the student-life stress inventory. *J Instr Psychol*. 2012;39(2):82-90.
17. 17. Backhaus J JK, Brooks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res*. 2002;53(3):737-40.
18. 18. Al-Ghamdi S, AlOsamey F, AlHamdan A, bin Khalaf A, Alnujaydi A, Turkistani A. A study of impact and prevalence of irritable bowel syndrome among medical students. *Int J Med Med Sci*. 2015;7(9):139-47.
19. 19. Ibrahim NK, Al-Bloushy RI, Sait SH, Al-Azhary HW, Al Bar NH, Mirdad GA. Irritable bowel syndrome among nurses working in King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *Libyan J Med*. 2016;11(10):1-8.
20. 20. Costanian C, Tamim H, Assaad S. Prevalence and factors associated with irritable bowel syndrome among university students in Lebanon: findings from cross-sectional study. *World J Gastroenterol*. 2015;21(12):3628-35.
21. 21. Perveen I, Parvin R, Saha M, Bari S, Huda N, Kantighosh M. Prevalence of irritable bowel syndrome (IBS), migraine and co-existing IBS-migraine in medical students. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(11):9-13.
22. 22. Esmailzadeh A, Keshteli AH, Hajishafiee M, Feizi A, Feinle-Bisset C, Adibi P. Consumption of spicy foods and the prevalence of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013;19(38):6465-71.
23. 23. Alonso C, Gualarte M, Vicario M, Ramos L, Ramadan Z, Maria Antolin, et al. Maladaptive intestinal epithelial responses to life stress may predispose healthy woman to gut mucosal inflammation. *Gastroenterology*. 2008;135:163-72.
24. 24. Videlock EJ, Shih W, Adeyemo M, Mahurkar-Joshi S, Presson AP, Polyarchou C, et al. The effect of sex and irritable bowel syndrome on HPA axis response and peripheral glucocorticoid receptor expression. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;69(8):67-76.
25. 25. Fukudo S, Nomura T, Hongo M. Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 1998;42(6):845.