

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya pertama kali dilaporkan pada akhir Desember 2019 di Wuhan, Cina. Pneumonia tersebut kemudian diketahui disebabkan oleh virus corona jenis baru, yang merupakan anggota ke tujuh dari famili coronavirus. Virus baru ini dinamakan *severe acute respiratory syndrome corona virus 2* (SARS-CoV-2) dan penyakit yang disebabkan disebut *corona virus disease 2019* (COVID-19). SARS-CoV-2 dapat menular dari manusia ke manusia, menyebar dengan cepat keseluruh wilayah Cina dan negara lainnya sampai ke seluruh benua. *World health organization* (WHO) telah menetapkan COVID-19 sebagai kedaruratan kesehatan masyarakat yang meresahkan dunia/ *public health emergency of internasional concern* (PHIEC) pada 30 Januari 2020, dan tanggal 11 Maret 2020 ditetapkan sebagai pandemi.<sup>1,2,3,4</sup>

Penyebaran COVID-19 terus bertambah secara eksponensial di seluruh dunia sejak di tetapkan sebagai pandemi, dan dunia telah mengalami beberapa kali gelombang pandemic dengan varian virus yang berbeda-beda. Hal yang sama juga terjadi di Indonesia, kasus pertama ditemukan pada tanggal 2 Maret 2020. Kasus terus bertambah, pada tanggal 9 April 2020, pandemi sudah menyebar ke 34 provinsi. Kasus kematian pertama di Indonesia akibat COVID-19 terjadi pada tanggal 11 Maret 2020. Pandemi gelombang I di Indonesia mulai Maret 2020-Januari 2021 dengan puncaknya pada Januari 2021. Varian beta pertama kali ditemukan di Afrika Selatan sejak Mei 2020 dan di Indonesia ditemukan pertam

kali Mei 2021. Varian Delta mulai diklarifikasi oleh WHO pada 11 Mei 2021. Kasus pertama varian Delta di Indonesia ditemukan pada 13 Juni 2021. Kasus puncak Varian Delta pada Juni 2021. Pandemi gelombang II di Indonesia mulai Mei 2021 sampai Oktober 2021. Varian omicron pertama kali dilaporkan WHO pada 24 November 2021. Kasus Omicron di Indonesia mulai ditemukan pada 15 Desember 2021. Selama 3 tahun pandemi Indonesia mengalami 3 kali gelombang pandemi. Melihat perjalanan pandemi COVID-19, efektifitas vaksin yang belum jelas dan masih munculnya varian-varian baru mengakibatkan pandemi ini masih menjadi tantangan. Situasi terakhir yang dilaporkan WHO awal Desember 2022, setelah hampir 3 tahun pandemi, jumlah kumulatif kasus positif mencapai 643.875.406 penderita dengan kematian kumulatif sebanyak 6.630.082 orang. Di Indonesia, data dari kemenkes RI sampai tanggal 9 Desember 2021 telah terkonfirmasi 6.695.010 kasus, dengan angka kematian 160.175 orang. Sedangkan di Sumatera Barat sampai tanggal 13 September 2022 telah terkonfirmasi 104.664 kasus dan total kematian 2.372 (2,27%).<sup>4-6</sup>

*Severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SAR-CoV-2)* berikatan dengan sel *host* pada manusia melalui reseptor *angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)*. Gejala dan tanda klinis infeksi SARS-CoV-2 dilaporkan bervariasi dengan manifestasi dari berbagai organ serta memiliki spektrum klinis luas mulai dari asimtomatis sampai keadaan kritis mengancam jiwa. WHO membagi derajat keparahan COVID-19 berdasarkan beratnya kasus menjadi tanpa gejala, gejala ringan, sedang, berat dan kritis. Gejala berat ditandai dengan adanya tanda klinis pneumonia ditambah salah satu dari tanda frekuensi nafas >30 x/menit, distress pernafasan berat, atau saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>) <93% pada udara ruangan. Keadaan

kritis jika pasien mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis, atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopresor.<sup>7,8</sup>

Patogenesis infeksi SARS-CoV-2 melibatkan dua proses yaitu inflamasi dan disregulasi imun. Kedua proses tersebut berhubungan dengan respon imun yang tidak tepat dan produksi sitokin inflamasi yang berlebihan. Pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 dapat mengalami manifestasi klinis yang berbeda pada setiap individu dengan berbagai tingkat keparahan. Mizumoto *et al.* (2020), diperkirakan bahwa 17,9–33,3% orang yang terinfeksi SARSCoV-2 tanpa gejala. Menurut data dari negara-negara yang terkena dampak awal, 40% kasus akan mengalami penyakit ringan, 40% kasus akan mengalami penyakit sedang termasuk pneumonia, 15% kasus akan mengalami penyakit parah dan 5% kasus akan mengalami kondisi kritis. Peranan kekuatan dan durasi imunitas setelah infeksi menentukan manifestasi klinis bahwa respon imun berbeda mempengaruhi tampilan klinis.<sup>8-12</sup>

COVID-19 umumnya ringan dan *self-limiting disease*, tetapi pada individu tertentu penyakit ini dapat menjadi berat atau bahkan kritis. Lebih dari 80% pasien hanya menunjukkan gejala *flu-like illness*, 20% berkembang menjadi pneumonia virus dengan ARDS, 15% diantaranya memerlukan bantuan ventilasi mekanik. Diantara pasien COVID-19 yang dirawat, 5–33% membutuhkan rawatan di *intensive care unit* (ICU) dan 75–100% membutuhkan ventilasi mekanik.<sup>13,14</sup>

Perburukan klinis pada COVID-19 dapat terjadi dengan cepat. Pasien yang awalnya datang dengan gejala ringan dalam waktu singkat dapat mengalami perburukan menjadi kritis dengan manifestasi gagal nafas, ARDS, dan kegagalan

multiorgan sehingga menyebabkan kematian. Tingkat kematian jangka pendek pasien COVID-19 derajat berat sangat tinggi. Data penyelidikan epidemiologi memperkirakan mortalitas pada pasien dengan klinis berat 20 kali lipat lebih tinggi. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengidentifikasi faktor yang berhubungan dengan keparahan penyakit dan mortalitas. Evaluasi fungsi berbagai organ dapat memprediksi kematian akibat COVID-19.<sup>13,15,16</sup>

Salah satu strategi dalam memerangi pandemi adalah dengan mengidentifikasi individu yang berisiko lebih tinggi untuk fokus pada upaya pencegahan, diagnosis dan pengobatan. Beberapa faktor telah diidentifikasi berperan dalam memperberat tampilan klinis, memperburuk prognosis penyakit dan meningkatkan mortalitas. Telah terbukti dari berbagai penelitian bahwa komorbid merupakan salah satu faktor risiko COVID-19 menjadi berat dan berujung pada mortalitas. Usia lebih tua, merokok, dan penyakit penyerta seperti diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskuler, penyakit ginjal kronis (PGK), penyakit paru kronis dan kanker diketahui berkorelasi dengan perburukan klinis pada pasien COVID-19 yang dirawat di RS. Fumagalli *et al.* (2021), 50% dari pasien yang berusia lebih dari 75 tahun yang dirawat karena COVID-19 meninggal selama rawatan.<sup>17-19</sup>

Berbagai parameter klinis dan laboratorium telah diidentifikasi berhubungan dengan derajat keparahan COVID-19 dan berperan terhadap mortalitas. Bats *et al.* (2021), mendapatkan 7 variabel yang merupakan prediktor independen tingkat keparahan COVID-19 yaitu obesitas, kondisi kardiovaskuler, kadar natrium plasma, albumin, ferritin, *laktat dehydrogenase* (LDH) dan *creatin kinase* (CK). Penelitian lain melaporkan beberapa prediktor terhadap buruknya

*outcome* pasien seperti *acute kidney injury* (AKI), *acute hepatic injury*, kebutuhan akan ventilasi mekanik, peningkatan *C-reactive protein* (CRP), interleukin-6 (IL-6), dan prokalsitonin serta penurunan jumlah limfosit.<sup>13,20-22</sup>

Tingkat mortalitas di berbagai pusat pelayanan COVID-19 berbeda-beda, namun secara umum mortalitas masih tinggi diantara kelompok pasien dengan kondisi kritis dan membutuhkan rawatan ICU. Carbonell *et al.* (2021) mendapatkan angka mortalitas rawatan ICU pasien COVID-19 di 3 negara di Eropa sebesar 30,7%. Leoni *et al.* (2021) di Itali mendapatkan 35,1% pasien meninggal dalam 28 hari setelah masuk ICU dengan rata-rata kematian pada hari ke-11. Gopalan *et al.* (2022) di India Selatan mendapatkan tingkat mortalitas pada pasien COVID-19 yang dirawat 34,7%.<sup>13,23-25</sup>

Risiko mortalitas COVID-19 sangat bervariasi diberbagai negara, di Kanada mortalitas pada anak dan dewasa muda <0,1% sedangkan pada lansia >80 tahun mortalitas mencapai 25,7%. Docherty *et al.* (2020) mendapatkan faktor yang berhubungan dengan tingginya mortalitas di RS di UK berupa usia, jenis kelamin laki-laki, penyakit paru kronik non asma, PGK, penyakit hati dan obesitas. Surendra *et al.* (2021) mendapatkan di Jakarta risiko kematian berhubungan dengan usia lanjut; jenis kelamin laki-laki; adanya komorbid hipertensi, DM atau PGK; gejala klinis >3, rawatan ICU atau kebutuhan ventilasi mekanik. Risiko kematian lebih tinggi pada pasien yang memiliki komorbid >1 dibandingkan tanpa komorbid dan risiko kematian enam kali lipat pada pasien yang berusia >50 tahun.<sup>26-29</sup>

Bertsimas D *et al.* (2020) studi *multi-center* di Spanyol, Italia dan US, mengidentifikasi faktor risiko utama mortalitas yaitu peningkatan umur,

penurunan saturasi oksigen ( $\leq 93\%$ ), peningkatan kadar CRP ( $\geq 130$  mg/L), BUN ( $\geq 18$  mg/dL), dan kadar kreatinin ( $\geq 1,2$  mg/dL). Leoni *et al.* (2021) mendapatkan umur, obesitas, prokalsitonin, skor SOFA dan PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> secara independen berhubungan dengan kematian 28 hari pasien kritis COVID-19 di Italia. Her *et al.* (2021) menggunakan data klinis pada saat awal pasien masuk rawatan RS untuk memprediksi mortalitas selama rawatan, data berupa umur, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), komorbid, gejala klinis, dan pemeriksaan darah lengkap. Martinez *et al.* (2021) menemukan korelasi antara parameter klinis saat pasien masuk berupa usia, komorbid DM, penurunan kesadaran, SpO<sub>2</sub>, denyut jantung dan kadar LDH dengan mortalitas pasien COVID-19. Korelasi ini digunakan sebagai dasar untuk membuat suatu model prediksi yang dapat membantu dokter di IGD dalam proses pengambilan keputusan pengobatan.<sup>17, 24,29,30</sup>

Tampilan klinis dan perkembangan infeksi COVID-19 yang bervariasi menyulitkan dokter melakukan triase pasien dan menentukan risiko hasil buruk. Faktanya dilapangan terkadang terjadi kesalahan dalam memulangkan pasien, kemudian terjadi perburukan dirumah dan harus kembali ke RS dengan keadaan lebih berat, atau pasien dirawat di RS hanya untuk observasi tanpa ada perubahan gejala klinis yang signifikan. Hal ini akan menambah beban dalam penanganan pandemi. Pemahaman mengenai bagaimana faktor risiko berkontribusi pada keparahan dan mortalitas COVID-19 sangat penting untuk meningkatkan manajemen pasien dan mengurangi beban di seluruh sistem perawatan kesehatan dengan memprioritaskan alokasi berbagai sumber daya untuk pasien berisiko tinggi mengalami mortalitas. Oleh karena itu, diperlukan suatu model prediksi prognosis

keparahan dan mortalitas pasien COVID-19 yang diharapkan dapat membantu dokter dalam pengambilan keputusan klinis.<sup>18,20,26,29</sup>

Prediksi akurat dan cepat dari kemungkinan hasil klinis yang merugikan merupakan tujuan utama pengelolaan wabah global atau pandemi. Stratifikasi risiko mortalitas bisa membantu dokter dalam penilaian klinis, membantu memutuskan apakah pasien harus segera dirujuk dan mendukung keputusan manajemen klinis. Model prediksi mortalitas yang sederhana dan tervalidasi dapat dengan cepat dan akurat menilai risiko mortalitas di rumah sakit, membantu triase pasien, dan manajemen pasien COVID-19. Sistem prediksi ini dapat membantu dalam alokasi sumber daya kesehatan dan tatalaksana pasien di RS. Model prediksi mortalitas dalam bentuk sistem skor yang tepat dapat membantu klinisi menstratifikasi pasien COVID-19 dengan tepat mana pasien dengan risiko mortalitas tinggi yang membutuhkan perawatan intensif sehingga dapat meminimalkan jumlah rawatan rumah sakit dan membantu mengarahkan pilihan terapi yang tepat. Menurut Knight, *et al.* (2020) aplikasi skor mortalitas dapat membantu dokter dalam mengambil keputusan klinis, termasuk eskalasi pengobatan.<sup>15,29,31-34</sup>

Banyak alat untuk memprediksi prognosis dan mortalitas COVID-19 yang telah dikembangkan untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami *outcome* klinis yang merugikan tetapi aplikasinya terbatas karena tidak sesuai dengan sumber daya yang tersedia di negara atau RS tersebut. Sebagian besar model prediksi ini berdasarkan data klinis pada saat masuk rumah sakit seperti data demografis, klinis, data radiologis dan tes darah yang tercatat pada rekam medis. Berbagai penelitian retrospektif telah mengembangkan sistem skor untuk memprediksi prognosis pasien COVID-19, skor tersebut menggunakan beberapa

variabel berbeda, seperti diantaranya; adanya komorbid, umur, hitung limfosit absolut, LDH, SpO<sub>2</sub>, frekuensi nafas, dan gambaran opasitas bilateral pada *Computerized tomography scan (CT scan)* dada. Chen *et al.* (2021) studi restropektif di Hubei, China dan Milan, Italia, mengembangkan skor OURMAPCN, menggunakan 8 faktor risiko dasar pada saat admisi yaitu umur, frekuensi nafas, saturasi oksigen, jumlah neutrofil absolut, CRP, BUN, prokalsitonin dan onset sebelum puncak kasus maksimal di negara tersebut. Skor ini sudah tervalidasi oleh 3 kohort independen. Bats *et al.* (2021) studi restrospektif di Perancis, membuat sistem skor yang diberi nama skor Covichem, dari 26 variabel dari anamnesis dan pemeriksaan darah sederhana yang dites, didapatkan 7 variabel sebagai faktor independen keparahan berupa obesitas, kondisi kardiovaskuler, kadar natrium plasma, albumin, ferritin, LDH dan CK dengan akurasitas 0,92 pada validasi kohort eksternal (sensitivitas 89% dan spesifisitas 95%). Skor ini dapat dengan cepat menilai keparahan COVID-19, tanpa biaya tambahan dan mudah untuk diterapkan selama pandemi. Gopalan *et al.* (2022) studi retrospektif di India, mengembangkan skor menggunakan variabel yang mudah digunakan untuk prediksi mortalitas sehingga dapat menjadi solusi untuk memprioritaskan pasien yang masuk ke perawatan COVID-19, yang meningkatkan perawatan pasien tanpa membebani sistem kesehatan, skor ini disebut *OUR-ARDSs score*, terdiri dari variabel berupa SpO<sub>2</sub> <95%, ureum ≥50 mg/dl, umur ≥50 tahun, frekuensi nadi ≥100 kali/menit, dan adanya komorbid DM. Niai skor ≥25 memprediksi mortalitas dengan sensitivitas 90%, spesifisitas 64% dan AUC 0,85.<sup>20-22,25,26</sup>

Beberapa penelitian dilakukan diberbagai negara telah menemukan model prediksi tingkat keparahan dan mortalitas COVID-19 dengan variabel yang

berbeda-beda, namun masih berupa penelitian yang terbatas pada ras atau negara tertentu, sehingga masih dibutuhkan sumbangan penelitian dari berbagai negara dan ras berbeda. Penerapan skor-skor tersebut di seluruh dunia masih jadi pertanyaan, karena masing-masing memiliki sistem dan profil kesehatan yang berbeda antar negara dan dapat mempengaruhi kinerja skor, sehingga perlu dikembangkan sistem skor yang disesuaikan dengan sumber daya yang tersedia dimasing-masing negara, bahkan rumah sakit.<sup>35</sup>

Rumah Sakit Dr. M Djamil merupakan salah satu pusat pelayanan kesehatan yang menjadi pusat perawatan pasien COVID-19, belum pernah menerapkan sistem skor prediksi mortalitas dalam alur pelayanan COVID-19. Adanya kebutuhan akan suatu model prediksi dan sistem skor berdasarkan klinis dan pemeriksaan penunjang yang tersedia untuk menilai risiko mortalitas di berbagai fasilitas pelayanan. Maka dirasa perlu suatu model prediksi dan sistem skor yang sesuai dengan fasilitas yang tersedia di rumah sakit ini, yang dapat membantu memprediksi mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat sehingga dapat membantu dalam pengambilan keputusan perawatan pasien COVID-19.

Berdasarkan latar belakang diatas maka dilakukanlah penelitian yang berjudul “Model prediksi mortalitas pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang”. Oleh karena itu, dilakukanlah penelitian ini dengan data berasal dari rekam medis pasien COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil, sebuah fasilitas kesehatan yang terletak di Sumatera Barat, Indonesia. Penelitian ini meneliti faktor–faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien COVID-19 dari variabel demografis, klinis, komorbid, pemeriksaan fisik dan laboratorium, penelitian ini juga berusaha mendapatkan suatu model prediksi mortalitas dan skor

prediksi mortalitas pasien yang dirawat dengan COVID-19, sehingga diharapkan dapat digunakan dalam praktek klinis pelayanan pasien COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil khususnya dan Indonesia umumnya. Model prediksi dan skor baru disesuaikan dengan sumber daya dan fasilitas yang terdapat di RSUP Dr. M. Djamil karena setiap fasilitas kesehatan memiliki perbedaan dalam sumber daya.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Manakah model prediksi mortalitas yang paling menggambarkan faktor-faktor yang berperan dalam memprediksi mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat diantara berbagai faktor yang mempengaruhi mortalitas COVID-19?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mendapatkan faktor-faktor yang berperan model yang memprediksi mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui proporsi mortalitas pasien COVID-19 di RSUP DR. M. Djamil Padang periode Januari 2021 s.d Desember 2021
2. Mengetahui peran umur, jenis kelamin, tingkat kesadaran, frekuensi nafas, saturasi oksigen, RNL, D-dimer, albumin serum, SGOT, SGPT, kreatinin serum, gula darah, ferritin, IL-6, prokalsitonin dan komorbid sebagai prediktor mortalitas pasien COVID-19 yang di rawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Mendapatkan sistem skor prediksi mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat.

#### 1.4. Manfaat Penelitian

1. Memperkaya data tentang faktor-faktor yang mempengaruhi mortalitas pasien COVID-19, jenis model prediksi mortalitas dan skor prediksi mortalitas pasien COVID-19. Sehingga dapat menjadi sumber data untuk penelitian selanjutnya.
2. Menjadi pengetahuan bagi klinisi tentang faktor-faktor yang berperan dalam memprediksi mortalitas pasien COVID-19 dan tentang aplikasi sistem skor prediksi dalam praktek klinis pada saat menskrinning pasien lebih awal, sehingga membantu dalam mengambil keputusan klinis sehingga mencegah pasien jatuh ke kondisi kritis dan mengurangi mortalitas akibat COVID-19.
3. Memperbaiki *outcome* klinis dan prognosis pasien sehingga kemudian dapat mengurangi beban pasien dan keluarga.

