

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID -19) merupakan penyakit menular yang disebabkan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS COV2). Virus ini merupakan virus baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Gejala umum infeksi COVID-19 antara lain gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk, dan sesak napas. Penyakit ini sering ditandai dengan peningkatan inflamasi dan bisa terjadi hiperkoagulopati. Masa inkubasi rata-rata 6-5 hari dengan terpanjang 14 hari.<sup>1</sup>

Pemahaman tentang epidemiologi, tampilan klinis, pemeriksaan laboratorium, diagnosis dan pengobatan masih berkembang.<sup>1</sup> Studi retrospektif China telah menggambarkan beberapa faktor risiko untuk menentukan tingkat keparahan penyakit, termasuk usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, dan komorbiditas tertentu. Hasil pemeriksaan laboratorium terhadap beberapa marker inflamasi telah terbukti berkorelasi dengan tingkat keparahan COVID-19 seperti limfopenia, D-dimer yang tinggi, limfosit T, IL-1 dan IL-6, begitu pula dengan nilai feritin yang tinggi.<sup>2</sup>

Feritin merupakan protein pengikat besi. Kuantitas serum feritin pada manusia didokumentasikan pertama kali pada tahun 1972 dengan teknik *immunoassay* dan memberikan hasil yang sensitif. Pengukuran kadar feritin telah menjadi metode yang berguna untuk mengukur status besi intraseluler manusia sejak saat itu. Feritin telah muncul sebagai molekul kunci dalam sistem kekebalan tubuh dan berperan saat fase akut proses infeksi dalam beberapa dekade terakhir. Kadar serum feritin dapat meningkat secara signifikan sebagai respon terhadap inflamasi.<sup>3</sup> Conelly dkk menyelidiki kadar feritin serum pada pasien dengan ARDS dan menemukan serum feritin sebagai prediktor ARDS pada awal 1997. Garcia dkk menemukan nilai feritin > 500 µg/mL berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit pada anak-anak dengan sepsis berat dan syok septik. Sejauh ini terdapat empat kondisi klinis yang terkait dengan hiperferitinemia yaitu syok septik, *macrophage activation syndrome* (MAS), *adults onset Still's disease* (AOSD) dan *catastrophic antiphospholipid syndrome* (CAPS). Semua penyakit ini

ditandai peningkatan kadar feritin serum yang sangat tinggi dan hiperinflamasi yang sebagian mengancam nyawa. Penelitian terkait klinis dan laboratorium menunjukkan COVID-19 tergabung ke dalam kelompok sindrom hiperferitinemia yang baru.<sup>4,5</sup>

Mekanisme hubungan hiperferitinemia dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19 masih belum jelas, beberapa teori yang muncul diantaranya adalah sitokin proinflamasi (*interleukin-1 $\beta$* , *tumor necrosis factor  $\alpha$* , dan IL-6) yang meningkatkan sintesis feritin, kerusakan selular menyebabkan kebocoran feritin, dan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dapat membebaskan besi dari feritin.<sup>6</sup>

Feritin sebagai salah satu marker respon inflamasi diharapkan dapat menjadi faktor prediktor untuk menilai tingkat keparahan penyakit saat awal rawatan dan menentukan prioritas dalam penatalaksanaan pasien. Penilaian yang lebih awal dan cepat menunjang untuk pemberian terapi yang lebih optimal. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai hubungan kadar feritin dan derajat keparahan pasien COVID-19.<sup>7</sup> Penelitian Cheng dkk di Cina mendapatkan nilai median kadar feritin kelompok berat 4,7 kali lipat lebih tinggi kadar feritin kelompok tidak berat ( $p=0,049$ ).<sup>8</sup> Penelitian Dahan dkk di Israel menemukan peningkatan nilai feritin berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19. Pasien dengan klinis berat memiliki kadar feritin rata-rata yang lebih tinggi (2.817,6  $\mu\text{g/mL}$ ) dibanding pasien COVID-19 klinis ringan-sedang (708,6  $\mu\text{g/mL}$ ).<sup>4</sup>

Cao P dkk di China juga menemukan hubungan nilai feritin dengan klinis pasien. Nilai feritin pasien COVID-19 klinis berat secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien klinis ringan-sedang (median 921,3 (IQR 440,0-1609,8) vs median 130,7 (IQR 58,8-320,4) ( $p < 0,001$ ). Nilai *cut off* feritin untuk keparahan penyakit adalah 272,5  $\mu\text{g/mL}$  dengan sensitivitas 96% dan spesifisitas 70%.<sup>9</sup> Ahmed, S dkk dari Pakistan mendapatkan nilai *cut off* feritin sebagai prediktor tingkat keparahan penyakit adalah 354  $\mu\text{g/mL}$  (sensitivitas 80%, spesifisitas 50%).<sup>10</sup> Hasil penelitian Bozkurt FT dkk di Turki 2020 juga menyimpulkan hiperferitinemia sebagai faktor risiko independent untuk memprediksi derajat

keparahan COVID-19 dengan nilai *cut off* feritin sebesar  $\geq 264,5$  (sensitivitas 73,9% dan spesifisitas 94,2%).<sup>7</sup>

Tingkat keparahan penyakit pasien COVID-19 juga dapat dinilai berdasarkan gambaran rontgen toraks menggunakan beberapa sistem skoring diantaranya: *Severe Acute Respiratory Infection (SARI) chest x-ray severity scoring system*, *The Radiographic Assessment of Lung Edema (RALE)*, dan skor Brixia. Penelitian Wong dkk di China menilai foto toraks dengan sistem skoring RALE dan mendapatkan gambaran yang paling banyak ditemukan adalah konsolidasi di basal kedua lapangan paru. Gambaran konsolidasi sebanyak 30 pasien (59%) dan GGO 21 pasien (41%). Penyebaran tersering di perifer 26 pasien (51%), bilateral 32 pasien (63%), dan *lower zone* 32 pasien (63%).<sup>11</sup>

Penelitian Eroglu di Turki mendapatkan skor foto toraks  $< 5$  memiliki median kadar feritin lebih rendah (92,1) dibandingkan median kadar feritin pada kelompok dengan skor  $\geq 5$  (286,0) dengan  $p < 0,001$ . Penelitian yang menghubungkan kadar feritin dengan keparahan gambaran foto toraks masih sedikit dibandingkan dengan *CT scan* toraks. Gupta dkk menemukan hubungan yang bermakna antara kadar feritin dengan tingkat keparahan paru berdasarkan *CT-severity score* ( $p < 0,0001$  RR 3,94, Odds Ratio 5,75).<sup>12</sup> Penelitian El Bakry dkk juga mendapatkan kadar feritin meningkat sesuai keparahan *CT scan* toraks. Pasien dengan *CT scan* toraks dengan derajat ringan memiliki nilai median feritin 492 ng/ml, derajat sedang dengan nilai median 634 ng/ml, dan derajat berat nilai median 880 ng/ml.<sup>13</sup> Walaupun *CT scan* toraks lebih sensitif dan spesifik dibandingkan foto toraks, tetapi pemeriksaan foto toraks merupakan pemeriksaan yang rutin dilakukan dalam menangani penyakit paru. Keterbatasan *CT scan* dan *radiologist*, khususnya di negara berkembang seperti Indonesia, membuat foto toraks menjadi pemeriksaan penting untuk menegakkan diagnosis dan menentukan tingkat keparahan kelainan paru pada pasien COVID-19.<sup>14</sup>

Parameter tingkat keparahan pasien COVID-19 juga dinilai dari tingkat kebutuhan terapi oksigen. Penelitian Barciela dkk di Spanyol menemukan hubungan kadar feritin yang lebih tinggi dengan penggunaan *high flow nasal cannula* (HFNC) dengan  $p = 0,037$ .<sup>15</sup> Pemeriksaan kadar feritin dapat digunakan sebagai prediktor dalam menentukan tingkat keparahan penyakit dan diharapkan

dapat membantu klinisi memberikan penatalaksanaan pasien COVID-19 yang lebih baik. Penelitian yang menilai hubungan kadar feritin tingkat kebutuhan oksigen dan keparahan foto toraks pasien COVID-19 sangat terbatas dan sejauh ini belum pernah dilakukan di Indonesia.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan penjabaran latar belakang tersebut, maka dirumuskan masalah penelitian ini adalah bagaimana hubungan kadar feritin dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di RSUP dr. M. Djamil Padang.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kadar feritin dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui karakteristik pasien COVID-19 terkonfirmasi berdasarkan faktor demografi, derajat klinis pasien, keparahan gambaran foto toraks, kebutuhan terapi oksigen, kadar feritin, dan komorbid.
2. Mengetahui hubungan dan peluang risiko kadar feritin dengan derajat klinis pasien COVID-19.
3. Mengetahui hubungan dan peluang risiko kadar feritin dengan keparahan gambaran foto toraks pasien COVID-19.
4. Mengetahui hubungan dan peluang risiko kadar feritin dengan kebutuhan terapi oksigen pasien COVID-19.

## **1.4 Manfaat penelitian**

### **1.4.1 Bagi Klinisi**

Menjadi acuan untuk mengetahui hubungan kadar feritin dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di RSUP Dr. M. Djamil Padang sehingga dapat diaplikasikan dalam penatalaksanaan pasien.

#### **1.4.2 Bagi Rumah Sakit**

Memperoleh data tentang hubungan nilai feritin dengan tingkat keparahan COVID-19 yang menjalani perawatan di RSUP Dr. M. Djamil Padang sehingga dapat menetapkan kebijakan dan mempersiapkan sumberdaya manusia serta fasilitas untuk penatalaksanaan pasien yang lebih baik.

#### **1.4.3 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan kadar feritin dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 yang di rawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.



