

KARYA AKHIR

ANALISIS KADAR HORMON ADRENOKORTIKOTROPIK DAN
KORTISOL DARAH SEBELUM DAN SESUDAH PEMBERIAN
KORTIKOSTEROID PADA PENDERITA COVID-19 DENGAN
ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME



Victoria Indah M, dr
NIM. 011818156301

Pembimbing :

- 1. Ferdy Royland Marpaung, dr., Sp.PK(K)**
- 2. Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K)**
- 3. Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.An.KIC**
- 4. Atika, S.Si., M.Si**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN/INSTALASI PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
2022**

IR-UNIVERSITAS AIRLANGGA

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR HORMON ADRENOKORTIKOTROPIK DAN
KORTISOL DARAH SEBELUM DAN SESUDAH PEMBERIAN
KORTIKOSTEROID PADA PENDERITA COVID-19 DENGAN
*ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME***

Untuk Memperoleh Gelar Spesialis dalam Studi Patologi Klinik
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I

Oleh:

Victoria Indah M, dr
NIM. 0811818156301

**DEPARTEMEN/INSTALASI PATOLOGI KLINIK FAKULTAS
KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**"ANALISIS KADAR HORMON ADRENOKORTIKOTROPIK
DAN KORTISOL DARAH SEBELUM DAN SESUDAH
PEMBERIAN KORTIKOSTEROID PADA PENDERITA COVID-19
DENGAN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME"**

Peneliti:

Victoria Indah Mayasari, dr

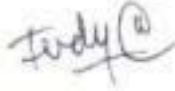
NIM. 01181818156301

Karya akhir ini telah diuji oleh Tim Penguji dalam rangka memenuhi persyaratan Program
Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD

Dr. Soetomo Surabaya

Tanggal 31 Agustus 2022

Pembimbing I



Ferdy Royland Marpaung, dr., Sp.PK(K)

NIP. 19810713 200801 1 022

Pembimbing II



Prof. Dr. Arvati, dr., MS., Sp.PK(K)

NIP. 19630815 199002 2 001

Pembimbing III



Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.An.KIC

19730208 200801 1 013

Ketua Program Studi
KSM Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo



Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K)

NIP. 19750225 200604 2 001

Kepala Urusan Litbang
KSM Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo



Prof. Dr. Jusak Ngraha, dr., MS., Sp.PK(K)

NIP. 19560214 198502 1 001

Ketua Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD dr. Soetomo



Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)

NIP. 19731220 200501 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Victoria Indah Mayasari

NIM : 011818156301

Status : Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Menyatakan bahwa isi dokumen proposal karya tulis akhir ini adalah asli karya penulis, kecuali bagian-bagian yang merupakan acuan dan telah disebutkan sumbernya, baik teks karangan dan daftar pustaka.

Surabaya, 31 Agustus 2022



Victoria Indah Mayasari, dr
NIM. 011818156301

PENETAPAN TIM PENGUJI KARYA AKHIR

Karya Akhir ini diujikan pada tanggal 31 Agustus 2022 dengan susunan penguji sebagai berikut:

1. Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)
2. Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K)
3. M. Robiul Fuadi, dr., Sp.PK(K)

Pembimbing Statistik:

Atika,S.Si., M.Si.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmat dan berkatNya sehingga karya akhir berjudul “ANALISIS KADAR HORMON ADRENOKORTIKOTROPIK DAN KORTISOL DARAH SEBELUM DAN SESUDAH PEMBERIAN KORTIKOSTEROID PADA PENDERITA COVID-19 DENGAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME*“ ini dapat terselesaikan. Karya akhir ini tentu jauh dari sempurna karena masih memiliki banyak kekurangan dan keterbatasan. Karya akhir ini dapat terselesaikan dengan dukungan dari keluarga, pembimbing, para guru dan kerja sama dari banyak pihak.

Ucapan terima kasih dan rasa hormat yang tulus penulis sampaikan kepada:

1. **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga** dan jajarannya atas kesempatan, dukungan dan fasilitas yang diberikan kepada saya sehingga saya dapat menempuh pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di Universitas Airlangga.
2. **Direktur RSUD Dr. Soetomo** yang telah memberikan izin untuk menggunakan fasilitas rumah sakit dalam rangka melaksanakan tugas selama pendidikan spesialis ini.
3. **Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K)** sebagai Guru Besar Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan sebagai dosen wali serta pembimbing karya akhir saya, atas segala kesabaran, dorongan semangat, arahan dan bimbingan selama saya menempuh pendidikan mulai dari tahap awal, penelitian kecil sampai menyusun karya akhir ini.
4. **Ferdy Royland Marpaung, dr., Sp.PK(K)** sebagai pembimbing karya akhir saya, atas segala kesabaran, dorongan semangat, arahan dan bimbingan selama saya menempuh pendidikan serta menyusun karya akhir ini.
5. **Bambang Pujo semedi, dr., Sp.An.KIC** sebagai pembimbing karya akhir saya, atas segala dorongan semangat, arahan dan bimbingan selama saya menyusun karya akhir ini.
6. **Dr. Yeti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)** sebagai Kepala Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan sebagai penguji karya akhir saya, atas dorongan semangat, arahan dan bimbingan selama saya menempuh pendidikan.
7. **Dr. Puspa Wardani, dr., Sp.PK(K)** sebagai Ketua Program Studi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan sebagai penguji karya akhir saya, atas segala dorongan, arahan dan bimbingan selama saya menempuh pendidikan.
8. **Dr. Paulus Budiono Notopuro, dr., Sp.PK(K)** sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr.

Soetomo Surabaya atas arahan dan bimbingannya selama saya menempuh pendidikan.

9. **Dr. Hartono Kahar ,dr., MS., SpPK(K)-MQIH** sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas arahan dan bimbingannya selama saya menempuh pendidikan.
10. **Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS, Sp.PK(K)** sebagai Guru Besar Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan Kepala Urusan Litbang KSM Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala dorongan, arahan dan bimbingan selama saya menempuh pendidikan
11. **M. Robiul Fuadi, dr., SpPK(K)** sebagai Kepala Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Surabaya dan sebagai penguji karya akhir saya atas segala dorongan, arahan, bimbingan serta perkenanannya sehingga saya dapat belajar di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Surabaya.
12. **Ibu Atika, S.Si, M.Kes** sebagai pembimbing statistik yang telah bersedia meluangkan waktu serta berkenan memberi arahan dan bantuan dalam penelitian ini
13. **Prof. Dr. Prihatini, dr., SpPK(K); Prof. SP Edijanto, dr., SpPK(K); Prof. Dr. Suprpto Ma'at, Drs, MS., Apt** sebagai Guru Besar Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr Soetomo Surabaya yang dengan penuh kesabaran membimbing saya dalam memahami pengetahuan patologi klinik.
14. **Seluruh staf pengajar Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya** atas segala arahan dan bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di SMF Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo.
15. Teman-teman angkatan MICIN **dr.Dwita, dr. Kustiah, dr. Ummi, dr. Sylvia, dr. Wulyansari, dr. Cynthia, dan dr. Prafa** atas segala semangat, kebersamaan dan perhatiannya.
16. Seluruh **analisis, karyawan dan karyawan Instalasi Patologi Klinik** atas segala bantuan dan kerjasamanya dalam pelaksanaan penelitian ini.
17. Seluruh **perawat di Ruang Isolasi Khusus RSUD Dr. Soetomo Surabaya** atas segala bantuannya dalam proses pengambilan sampel penelitian ini .
18. Seluruh **PPDS Patologi Klinik dan para alumni** yang telah banyak membantu saya selama menempuh pendidikan ini.
19. Seluruh **pasien** yang telah menjadi “Guru” saya yang luar biasa selama saya menempuh pendidikan ini.
20. **Ayah dan Ibu beserta bapak ibu mertua** atas segala doa, bimbingan dan nasihatnya
21. Suami terkasih **Paulus Nur Suharmoko** dan putra putri tercinta **Karina Serafima Suharmoko dan Sean Dhistira Suharmoko**, atas segala doa, dukungan dan pengertiannya.

22. Adik terkasih **drg. Victoria Sandy Kartikasari**, atas segala doa dan dukungannya.
23. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Akhir kata saya mohon maaf kepada semua pihak atas kesalahan dan kekurangan dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan laporan karya akhir ini serta segala kesalahan dan kekhilafan dalam bertutur kata maupun bersikap yang kurang berkenan dalam berinteraksi selama menempuh pendidikan dan kegiatan penelitian ini. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa membalas budi baik yang telah diberikan kepada saya.

Surabaya, 31 Agustus 2022



Victoria Indah Mayasari, dr

ABSTRAK

ANALISIS KADAR HORMON ADRENOKORTIKOTROPIK DAN KORTISOL DARAH SEBELUM DAN SESUDAH PEMBERIAN KORTIKOSTEROID PADA PENDERITA COVID-19 DENGAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME*

Objektif: Pengukuran kadar hormon adrenokortikotropik (ACTH) dan kortisol menjadi lebih penting dalam kasus terapi kortikosteroid terkait dampaknya terhadap sekresi ACTH dan kortisol serta aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Bukti klinis tentang kegunaan pemantauan ACTH dan kortisol pada penderita Covid-19 terutama dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) masih terbatas.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan menganalisis kadar ACTH dan kortisol darah pada kohort penderita Covid-19 dengan ARDS yang mendapat terapi kortikosteroid.

Metode: Penelitian ini berupa studi kohort prospektif pada penderita Covid-19 dengan ARDS yang dirawat di ICU Isolasi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Kadar ACTH plasma dan total kortisol serum pagi hari diukur saat perawatan hari ke 1 dan hari ke 7 pada 30 penderita yang mendapatkan kortikosteroid. Hubungan kadar ACTH maupun kortisol dengan *outcome* penderita dinilai berdasarkan kelangsungan hidup pada hari ke 28.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna antara kadar ACTH juga kortisol sebelum dan sesudah pemberian kortikosteroid (median perbedaan kadar ACTH adalah 1,49 pg/mL (-49,1 – 30,67) dan rerata kortisol adalah $12,83 \pm 18,306 \mu\text{g/dL}$; $p < 0,05$). Hubungan kadar ACTH sesudah pemberian kortikosteroid dengan *outcome* penderita tidak berhubungan bermakna dengan $p = 0,632$ ($p > 0,05$), sedangkan kortisol memiliki hubungan bermakna dengan kekuatan hubungan sedang. $p = 0,002$ ($p < 0,005$) dan koefisien kontingensi 0,5.

Kesimpulan: Perbedaan kadar ACTH dan kortisol signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian kortikosteroid. Kadar kortisol setelah pemberian kortikosteroid memiliki hubungan yang bermakna dengan *outcome* penderita, sedangkan kadar ACTH tidak berhubungan.

Kata kunci: Kortisol, ACTH, ARDS, Covid-19, Penyakit menular

ABSTRACT

ANALYSIS OF BLOOD ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE AND CORTISOL LEVELS BEFORE AND AFTER CORTICOSTEROID TREATMENT IN COVID-19 PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Background: Measurement of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol levels becomes more important in the case of corticosteroid therapy due to their impact on ACTH and cortisol secretion and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Clinical evidence on the usefulness of monitoring ACTH and cortisol in COVID-19 patients, especially those with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is still limited.

Study Objectives: This study aimed to analyze ACTH and blood cortisol levels in a cohort of COVID-19 patients with ARDS who received corticosteroid therapy.

Methods: This research was a prospective cohort study in patients with COVID-19 with ARDS who were treated in the ICU Isolation of RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Plasma ACTH levels and morning serum total cortisol were measured at treatment day 1 and day 7 in 30 patients receiving corticosteroids. The relationship between ACTH and cortisol levels with patient outcomes was assessed based on survival at day 28.

Result: There was a significant difference between ACTH and cortisol levels before and after corticosteroid administration (median difference in ACTH levels was 1.49 pg/mL (-49.1 – 30.67) and the mean cortisol was 12.83 18.306 g/dL; $p < 0.05$). The relationship between ACTH levels after corticosteroid administration and patient outcome was not significantly related with $p=0.632$ ($p>0.05$), while cortisol had a significant relationship with moderate strength. $p=0.002$ ($p<0.005$) and the contingency coefficient is 0.5.

Conclusion: The difference in ACTH and cortisol levels is significant between before and after corticosteroid administration. Cortisol levels after corticosteroid administration have a significant relationship with patient outcomes, while ACTH levels are not associated.

Keywords: Cortisol, ACTH, ARDS, Covid-19, Infectious diseases

RINGKASAN

Pandemi *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 secara global per 5 Juli 2022 telah mencapai 547 juta kasus terkonfirmasi dengan kematian sebesar 6 juta kasus. Manifestasi klinis Covid-19 dapat berkisar dari sangat ringan atau asimtomatik hingga kondisi kritis dan kematian. Kondisi kritis dan kematian pada Covid-19 berkaitan dengan terjadinya produksi sitokin pro inflamasi yang berlebihan (badai sitokin) sehingga terjadi *multiple organ dysfunction*. Pemberian kortikosteroid sistemik masuk dalam guidelines WHO tentang penatalaksanaan Covid-19 yang berat dan kritis. Pemberian kortikosteroid terbukti dapat menurunkan mortalitas sebesar 35% pada penderita Covid-19 yang menggunakan ventilator.

Kortikosteroid merupakan analog sintetis dari hormon steroid alami yang diproduksi oleh korteks adrenal terdiri dari glukokortikoid dan mineralokortikoid. Istilah kortikosteroid dalam praktek umumnya digunakan untuk merujuk pada glukokortikoid. Glukokortikoid merupakan hormon stres utama yang mengatur berbagai proses fisiologis. Glukokortikoid memiliki fungsi endokrin dan non endokrin. Contoh peran endokrin kortikosteroid tampak pada pengelolaan sindrom Cushing atau insufisiensi adrenal dan hiperplasia adrenal kongenital. Peran non endokrin glukokortikoid adalah berupa anti inflamasi.

Pemberian kortikosteroid pada kondisi penderita sakit kritis telah banyak diteliti. Salah satu kondisi kritis yang banyak diteliti adalah *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Komplikasi Covid-19 yang sering terjadi adalah ARDS. Efek anti inflamasi kortikosteroid dinilai mampu mengendalikan respons inflamasi pada ARDS sehingga dapat memperbaiki *outcome* penderita. Namun demikian berbagai penelitian yang sudah ada menunjukkan hasil yang bervariasi. Temuan dari uji klinis acak yang melibatkan penderita dengan Covid-19 menunjukkan bahwa penggunaan deksametason menurunkan angka kematian pada penderita rawat inap dengan ventilator atau oksigen tambahan, juga meningkatkan kelangsungan hidup 28 hari pada penderita Covid-19 yang mengalami ARDS. Studi observasional terhadap penyakit virus lainnya menunjukkan bahwa kortikosteroid dapat meningkatkan *viral load* pada penderita dengan SARS-CoV.

Efek endokrin kortikosteroid dalam hal ini terhadap aksis *hypothalamic–pituitary–adrenal* (HPA) dapat dinilai dari sekresi hormon Adrenokortikotropik (ACTH) dan kortisol. Kortisol sebagai hormon stres dapat dipengaruhi oleh kortikosteroid. Penelitian tentang kadar ACTH dan kortisol pada Covid-19 memiliki hasil yang bervariasi. Variasi dari berbagai hasil penelitian tersebut melatarbelakangi penelitian ini. Penelitian ini bertujuan menganalisis perbedaan kadar ACTH dan kortisol sebelum dan sesudah pemberian kortikosteroid pada penderita Covid-19 dengan ARDS serta menganalisis hubungan kadar ACTH dan kortisol sesudah pemberian kortikosteroid terhadap *outcome* penderita Covid-19 dengan ARDS.

Jenis penelitian ini adalah studi analitik observasional dengan rancangan kohort prospektif. Penelitian dimulai bulan Januari 2021 sampai dengan Maret 2022. Lokasi penelitian adalah ICU Isolasi RSUD Dr. Soetomo Surabaya untuk pengambilan sampel dan Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya untuk penyimpanan dan pemrosesan sampel. Populasi penelitian adalah semua penderita Covid-19 yang dirawat di ICU Isolasi RSUD Dr Soetomo Surabaya periode Maret sampai dengan Mei 2021. Besar sampel minimal dalam penelitian ini adalah 24 sampel. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etik penelitian kesehatan RSUD dr. Soetomo Surabaya.

Subjek penelitian terdiri dari 45 subjek yang kemudian terdapat 15 subjek *drop out* pada *follow up* hari ke tujuh sehingga hanya didapat sampel untuk analisis kadar ACTH dan kortisol sebelum pemberian kortikosteroid. Sampel untuk analisis kadar ACTH dan kortisol sebelum dan sesudah pemberian kortikosteroid didapatkan dari 30 subjek yang dapat di *follow up* di atas hari ke tujuh. Hubungan kadar ACTH maupun kortisol dengan *outcome* penderita dinilai berdasarkan kelangsungan hidup pada hari ke 28.

Rerata usia subjek penelitian adalah 53,87 tahun meski paling banyak pada kelompok usia > 55 tahun yaitu sebesar 51,1%. Berbagai penelitian menyatakan resiko terjadinya ARDS pada Covid-19 meningkat seiring bertambahnya usia penderita. ARDS pada Covid-19 lebih banyak terjadi pada usia tua. Terjadinya ARDS pada subjek penelitian rata-rata pada minggu kedua. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan ARDS cenderung terjadi pada minggu kedua perjalanan penyakit. *Outcome* subjek yang meninggal lebih banyak laki-laki daripada perempuan. Hal ini sesuai dengan data dari *Center of Disease Control* (CDC) yang menyatakan kematian pada penderita Covid-19 lebih banyak pada laki-laki dibanding perempuan. Penelitian yang sudah ada mengaitkan hal tersebut dengan ekspresi ACE2 pada perempuan yang berbeda dengan laki-laki. Rerata kadar ACTH dan kortisol pada seluruh subjek penelitian sebelum pemberian kortikosteroid lebih rendah dibanding 15 subjek yang *drop out*, dimana 73,33% nya meninggal sebelum hari ke 7. Rerata kadar kortisol serum pada subjek *drop out* ini $28,91 \pm 16,90 \mu\text{g/dL}$ yang termasuk dalam kategori tinggi yaitu $>20 \mu\text{g/dL}$. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan kadar kortisol yang tinggi dikaitkan dengan kematian yang lebih tinggi pada penderita Covid-19.

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada kadar ACTH sebelum dan sesudah pemberian kortikosteroid pada penderita Covid-19 dengan ARDS. Kadar ACTH sesudah pemberian kortikosteroid lebih tinggi dibanding sebelum pemberian kortikosteroid dengan median 2,63 pg/mL (0,88 – 35,06). Meskipun terdapat peningkatan median kadar ACTH sesudah pemberian kortikosteroid, kadarnya masih lebih rendah dari nilai normal ACTH 9 – 52 pg/mL.

Pada analisis kadar kortisol didapatkan perbedaan yang bermakna antara kadar kortisol sebelum dan sesudah pemberian kortikosteroid pada penderita Covid-19 dengan ARDS. Kadar kortisol sesudah pemberian kortikosteroid lebih

tinggi dibanding sebelum pemberian kortikosteroid yaitu rerata $28,25 \pm 16,839$ $\mu\text{g/dL}$.

Kadar ACTH tidak berbeda bermakna dan secara kategori tidak ada hubungan antara kadar ACTH dengan *outcome* penderita Covid-19 dengan ARDS. Kadar ACTH hari ke tujuh atau sesudah pemberian kortikosteroid pada kedua kelompok *outcome* (kelompok hidup dan meninggal) termasuk dalam kategori kadar ACTH rendah (<9 pg/dL) yaitu median 2,35 pg/mL (0,88 – 35,06) pada kelompok hidup dan median 2,85 pg/mL (1,43 – 31,90) pada kelompok meninggal. Rendahnya kadar ACTH ini dapat disebabkan oleh pengaruh langsung maupun tidak langsung dari infeksi SARS-CoV-2.

Hasil analisis perbedaan kadar kortisol sesudah pemberian kortikosteroid berdasar *outcome* berbeda bermakna antara kelompok yang hidup dan yang meninggal, dengan rerata $22,99 \pm 15,428$ $\mu\text{g/dL}$ pada kelompok hidup dan $36,15 \pm 16,317$ $\mu\text{g/dL}$ pada kelompok meninggal. Pada analisis hubungan kadar kortisol sesudah pemberian kortikosteroid dengan *outcome* didapatkan hubungan yang bermakna dengan kekuatan hubungan sedang. Secara kategori, rerata kadar kortisol sesudah pemberian kortikosteroid termasuk dalam kategori kortisol tinggi (>20 $\mu\text{g/dL}$). Kadar kortisol yang tinggi dapat menggambarkan keparahan kondisi penderita atau keparahan inflamasi yang terjadi.

Penelitian lebih lanjut dengan melibatkan beberapa tempat penelitian diperlukan untuk mendapatkan sampel dengan distribusi data yang lebih baik. Pengelompokan jenis kortikosteroid yang diberikan dan pengelompokan jenis komorbid diharapkan dapat mengurangi bias sehingga mendapatkan hasil penelitian yang lebih baik.

SUMMARY

The Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) pandemic caused by SARS-CoV-2 globally as of 5 July 2022 has reached 547 million confirmed cases with 6 million deaths. The clinical manifestations of Covid-19 can range from very mild or asymptomatic to critical condition and death. Critical conditions and death in Covid-19 are related to the excessive production of pro-inflammatory cytokines (cytokine storm) resulting in multiple organ dysfunction. WHO recommends systemic corticosteroid administration in guidelines for the management of severe and critical COVID-19. Administration of corticosteroids has been shown to reduce mortality by 35% in Covid-19 patients who use ventilators.

Corticosteroids are synthetic analogues of natural steroid hormones produced by the adrenal cortex consisting of glucocorticoids and mineralocorticoids. The term corticosteroid in practice is generally used to refer to glucocorticoids. Glucocorticoids are the main stress hormones that regulate various physiological processes. Glucocorticoids have both endocrine and non-endocrine functions. An example of the endocrine role of corticosteroids is seen in the management of Cushing's syndrome or adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. The non-endocrine role of glucocorticoids is anti-inflammatory.

The administration of corticosteroids in critically ill patients has been widely studied. One of the critical conditions that are widely studied is Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). The most common complication of Covid-19 is ARDS. The anti-inflammatory effect of corticosteroids is considered to be able to control the inflammatory response in ARDS so that it can improve patient outcomes. However, various existing studies have shown varying results. Findings from a randomized clinical trial involving patients with Covid-19 showed that the use of dexamethasone decreased mortality in patients hospitalized on ventilators or supplemental oxygen, as well as increased 28-day survival in Covid-19 patients with ARDS. Observational studies of other viral diseases have shown that corticosteroids can increase viral load in patients with SARS-CoV.

The endocrine effect of corticosteroids in this case on the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis can be assessed from the secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol. Cortisol as a stress hormone can be influenced by corticosteroids. Research on ACTH and cortisol levels in Covid-19 had mixed results. The variation of the various research results was the background of this research. This study aimed to analyze differences in ACTH and cortisol levels before and after corticosteroid administration in patients with COVID-19 with ARDS and to analyze the relationship between ACTH and cortisol levels after corticosteroid administration to the outcome of patients with COVID-19 with ARDS.

This type of study was an observational analytic study with a prospective cohort design. The study began in January 2021 and until March 2022. The research

location was the ICU Isolation of RSUD Dr. Soetomo Surabaya for sampling and Installation of Clinical Pathology, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya for sample storage and processing. The study population was all Covid-19 patients who were treated in the ICU Isolation of Dr. Soetomo Hospital Surabaya for the period March to May 2021. The minimum sample size in this study was 24 samples. This study received approval from the health research ethics committee of RSUD dr. Soetomo Surabaya.

The research subjects consisted of 45 subjects, then 15 subjects dropped out on the seventh day of follow-up so those were only for analysis of ACTH and cortisol levels before corticosteroid administration. Samples for analysis of ACTH and cortisol levels before and after corticosteroid administration were obtained from 30 subjects who could be followed up on the seventh day. The relationship between ACTH and cortisol levels with patient outcomes was assessed based on survival at day 28.

The average age of the research subjects was 53.87 years, although most were in the age group > 55 years, which was 51.1%. Various studies have stated that the risk of ARDS in Covid-19 increases with the age of the patient. ARDS in Covid-19 is more common in old age. The occurrence of ARDS in study subjects was on average in the second week. This was following previous studies which stated that ARDS tends to occur in the second week of the disease course. The outcome subjects who died were more men than women. This was following data from the Centers for Disease Control (CDC) which stated that death in patients with Covid-19 was more in men than women. The existing studies associated this with ACE2 expression in women, which is different from men. The average ACTH and cortisol levels in all study subjects before corticosteroid administration were lower than the 15 dropout subjects, of which 73.33% died before day 7. The average serum cortisol level in these dropout subjects was $28.91 \pm 16.90 \mu\text{g/dL}$ which is included in the high category, namely $>20 \mu\text{g/dL}$. This was consistent with previous studies which found that high cortisol levels were associated with higher mortality in people with COVID-19.

The results of this study showed that there was a significant difference in ACTH levels before and after corticosteroid administration in Covid-19 patients with ARDS. ACTH levels after corticosteroid administration were higher than before corticosteroid administration with a median of 2.63 pg/mL (0.88 – 35.06). Although there was a median increase in ACTH levels after corticosteroid administration, the levels were still lower than the normal ACTH value of 9 – 52 pg/mL.

In the analysis of cortisol levels, there was a significant difference between cortisol levels before and after corticosteroid administration in Covid-19 patients with ARDS. Cortisol levels after the administration of corticosteroids were higher than before the administration of corticosteroids, with an average of $28.25 \pm 16,839 \mu\text{g/dL}$.

ACTH levels were not significantly different and categorically there was no relationship between ACTH levels and outcomes for patients with COVID-19 and ARDS. ACTH levels on the seventh day or after corticosteroid administration in both outcome groups (survive and non-survive groups) were included in the category of low ACTH levels (<9 pg/dL) with a median of 2.35 pg/mL (0.88 – 35.06) in survive group and a median of 2.85 pg/mL (1.43 – 31.90) in the non-survive group. This low level of ACTH could be caused by direct or indirect effects of SARS-CoV-2 infection.

The results of the analysis of differences in cortisol levels after administration of corticosteroids based on outcomes were significantly different between the survive and the non-survive, with a mean of $22.99 \pm 15,428$ $\mu\text{g/dL}$ in the surviving group and $36.15 \pm 16,317$ $\mu\text{g/dL}$ in the non-survive group. In the analysis of the relationship between cortisol levels after administration of corticosteroids with outcomes, it was found that there was a significant relationship with moderate strength of the relationship. Categorically, the mean cortisol level after administration of corticosteroids was included in the category of high cortisol (> 20 $\mu\text{g/dL}$). High cortisol levels could describe the severity of the patient's condition or the severity of inflammation that occurred.

Further study involving several study sites is needed to obtain a sample with better data distribution. Grouping the type of corticosteroid given and grouping the type of comorbid is expected to reduce bias to get better research results.

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR	iv
PENETAPAN TIM PENGUJI KARYA AKHIR	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
RINGKASAN	xi
SUMMARY	xiv
DAFTAR ISI	xvii
DAFTAR TABEL	xxi
DAFTAR GAMBAR	xxii
DAFTAR SINGKATAN	xxiii
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Umum	4
1.3.1 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II	5
TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Covid-19	5
2.1.1 Epidemiologi	5
2.1.2 Etiologi	6
2.1.3 Patofisiologi	9
2.1.4 Gejala Klinis	15
2.1.5 Patogenesis <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> pada Covid-19	17

2.1.6 Penatalaksanaan Acute Respiratory Distress Syndrome pada Covid-19	20
2.2 Hormon Kortisol.....	22
2.2.1 Biosintesis dan Metabolisme Kortisol	22
2.2.2 Efek Fisiologis Kortisol	26
2.2.3 Kortisol dan Covid-19.....	28
2.3 Kortikosteroid.....	32
2.3.1 Kortikosteroid pada Covid-19	36
2.4 Metode Pemeriksaan Kortisol Dan ACTH.....	40
2.4.1 Pemeriksaan Kadar Kortisol dengan Metode CLIA	40
2.4.2 Pemeriksaan Kadar ACTH dengan Metode CLIA.....	42
2.5 Matriks Penelitian.....	43
2.6 Kerangka Teori.....	46
2.6.1 Penjelasan Kerangka Teori	47
BAB III	51
KERANGKA KONSEPTUAL	51
3.1 Kerangka konseptual	51
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	52
3.3 Hipotesis Penelitian.....	55
BAB IV	56
METODE PENELITIAN.....	56
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	56
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	56
4.2.1 Waktu penelitian	56
4.2.2 Lokasi penelitian	56
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	57
4.3.1 Populasi Penelitian.....	57
4.3.2 Sampel Penelitian.....	57
4.3.3 Kriteria Inklusi	57
4.3.4 Kriteria Eksklusi.....	57
4.3.5 Besar Sampel.....	57
4.4 Variabel dan Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	58
4.4.1 Variabel Penelitian	58
4.4.2 Definisi Operasional.....	58

4.5 Alur Penelitian.....	62
4.6 Prosedur Penelitian.....	63
4.6.1 Pengambilan Sampel.....	63
4.6.2 Pemeriksaan Sampel	63
4.7 Analisis Statistik.....	64
4.8 Etik Penelitian	65
4.9 Jadwal Penelitian	66
BAB V.....	67
HASIL PENELITIAN.....	67
5.1 Penjaminan Mutu	67
5.2 Karakteristik Subjek Penelitian	68
5.3 Uji Perbedaan Kadar ACTH Sebelum dan Sesudah Pemberian Kortikosteroid.....	72
5.4 Uji Perbedaan Kadar Kortisol Sebelum dan Sesudah Pemberian Kortikosteroid.....	73
5.5 Uji Perbedaan Kadar ACTH Sesudah Pemberian Kortikosteroid Berdasar <i>Outcome</i>	75
5.6 Uji Hubungan Kadar ACTH Sesudah Pemberian Kortikosteroid dengan <i>Outcome</i>	76
5.7 Uji Perbedaan Kadar Kortisol Sesudah Pemberian Kortikosteroid Berdasar <i>Outcome</i>	76
5.8 Uji Hubungan Kadar Kortisol Sesudah Pemberian Kortikosteroid dengan <i>Outcome</i>	77
BAB VI	79
6.1 Penjaminan Mutu	79
6.2 Karakteristik Subjek Penelitian	80
6.3 Perbedaan Kadar ACTH Sebelum Dan Sesudah Pemberian Kortikosteroid	82
6.4 Perbedaan Kadar Kortisol Sebelum Dan Sesudah Pemberian Kortikosteroid	83
6.5 Hubungan Kadar ACTH Setelah Pemberian Kortikosteroid Dengan <i>Outcome</i>	85
6.6 Hubungan Kadar Kortisol Setelah Pemberian Kortikosteroid Dengan <i>Outcome</i>	87
6.7 Keterbatasan Penelitian	89
BAB VII.....	90

PENUTUP	90
7.1 Simpulan.....	90
7.2 Saran.....	90
DAFTAR PUSTAKA	92
LAMPIRAN.....	97

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Klasifikasi pasien Covid-19.....	16
Tabel 2. 2 Matriks penelitian yang berhubungan dengan ACTH, kortisol dan pemberian kortikosteroid pada pasien Covid-19.....	43
Tabel 5. 1 Karakteristik subjek penelitian.....	70
Tabel 5. 2 Karakteristik subjek <i>drop out</i>	71
Tabel 5. 3 Perbedaan kadar ACTH sebelum dan sesudah pemberian kortikosteroid.	73
Tabel 5. 4 Perbedaan kadar kortisol sebelum dan sesudah pemberian kortikosteroid.	74
Tabel 5. 5 . Kadar ACTH sesudah pemberian kortikosteroid (hari ke 7) berdasar <i>outcome (follow up 28 hari)</i>	75
Tabel 5. 6 Hubungan kadar ACTH sesudah pemberian kortikosteroid dengan <i>outcome (follow up 28 hari)</i>	76
Tabel 5. 7 Kadar kortisol sesudah pemberian kortikosteroid (hari ke 7) berdasar <i>outcome (follow up 28 hari)</i>	76
Tabel 5. 8 Hubungan kadar kortisol sesudah pemberian kortikosteroid dengan <i>outcome (follow up 28 hari)</i>	78

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Presentasi Skema Organisasi genom SARS-CoV-2.....	8
Gambar 2. 2 Patogenesis <i>Acute respiratory distress syndrome</i> (Singh <i>et al.</i> , 2020)	19
Gambar 2. 3 Regulasi aksis <i>hypothalamic-pituitary-adrenal</i> (HPA).....	24
Gambar 2. 4 Format imunoasai kompetitif.	42
Gambar 4. 1 Rancangan Penelitian.	56
Gambar 5. 1 <i>Flow chart</i> subjek penelitian.	69
Gambar 5. 2 Perbedaan kadar ACTH sebelum dan sesudah pemberian kortikosteroid	73
Gambar 5. 3 Perbedaan kadar Kortisol sebelum dan sesudah pemberian kortikosteroid.	74
Gambar 5. 4 Kadar ACTH sesudah pemberian kortikosteroid (hari ke 7) berdasar <i>outcome (follow up 28 hari)</i>	75
Gambar 5. 5 Kadar kortisol sesudah pemberian kortikosteroid (hari ke 7) berdasar <i>outcome (follow up 28 hari)</i>	77

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
ACTH	: <i>Adrenocorticotrophic hormone</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
AVP	: <i>arginine vasopressin</i>
CBG	: <i>corticosteroid binding globulin</i>
CIRCI	: <i>Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency</i>
Covid-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CPAP	: <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CRH	: <i>Corticotropin-releasing hormone</i>
CRP	: <i>C reactive protein</i>
DAMPS	: <i>Damage-associated molecular patterns</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
DPP4	: <i>dipeptidyl peptidase 4</i>
DHEA	: <i>Dehydroepiandrosterone</i>
gRNA	: <i>Guide RNA</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
HFNO	: <i>High Flow Nasal Oxygen</i>
HPA	: <i>hypothalamic–pituitary–adrenal</i>
ICTV	: <i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
IL1	: <i>Interleukin 1</i>
IL6	: <i>Interleukin 6</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
NSPs	: <i>Non Structural Protein</i>
PAI	: <i>plasminogen activator inhibitor</i>
PAMPS	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PEEP	: <i>Positive end-expiratory pressure</i>
RECOVERY	: <i>Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy</i>

RdRp	: <i>RNA-dependent RNA polymerases</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
Sel NK	: <i>Sel Natural Killer</i>
SgRNA	: <i>single guide RNA</i>
SIRS	: <i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
ORF	: <i>Open Reading Frame</i>
RT-PCR	: <i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane Serine Protease 2</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor alfa</i>
TRS	: <i>transcription-regulatory sequences</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>