

TESIS

**HUBUNGAN FERRITIN, INTERLEUKIN-8, DAN
D-DIMER DENGAN P/F RATIO DAN
MORTALITAS PADA PASIEN
ARDS COVID-19**



Oleh

Grace Leonora Trisna

NIM 011528066301

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**HUBUNGAN FERRITIN, INTERLEUKIN-8, DAN
D-DIMER DENGAN P/F *RATIO* DAN
MORTALITAS PADA PASIEN
ARDS COVID-19**

Oleh

Grace Leonora Trisna

NIM 011528066301

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**HUBUNGAN FERRITIN, INTERLEUKIN-8, DAN
D-DIMER DENGAN P/F RATIO DAN
MORTALITAS PADA PASIEN
ARDS COVID-19**

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Kedokteran Klinik Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh
Grace Leonora Trisna
NIM 011528066301

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PERSETUJUAN

TESIS INI TELAH DISETUJUI

Tanggal 5 Januari 2022

Oleh :

Pembimbing Ketua



Dr. Arie Utariani, dr., Sp.An., KAP
NIP. 19550929 198403 2 005

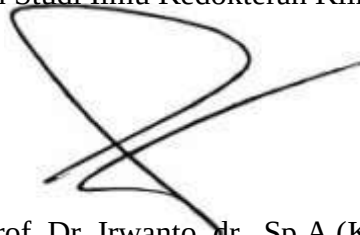
Pembimbing Kedua



Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.An., KIC
NIP. 19730208 200801 1 013

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)
NIP. 19650227 201601 6 101

HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI HASIL TESIS

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Grace Leonora Trisna
NIM : 011528066301
Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif
Judul : **Hubungan Ferritin, Interleukin-8, dan D-Dimer dengan P/F Ratio Dan Mortalitas Pada Pasien ARDS COVID-19**

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER Universitas Airlangga Pada Tanggal 5 Januari 2022

Panitia penguji tesis,

Ketua Penguji : Dr. Prananda Surya Airlangga, dr., M.Kes., Sp.An., KIC

Anggota : Edward Kusuma, dr., M.Kes., Sp.An., KIC

Atika, S.Si., M.Kes.

Dr. Arie Utariani, dr., Sp.An., KAP

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

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Grace Leonora Trisna
NIM : 011528066301
Program Studi : Magister Kedokteran Klinik Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga
Judul : Hubungan Ferritin, Interleukin-8, dan D-Dimer dengan
P/F Ratio Dan Mortalitas Pada Pasien ARDS Covid-19

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*Plagiarism*) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik. Dalam Tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka. Demikian, pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 10 Desember 2021



Grace Leonora Trisna
NIM 011528066301

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji Tuhan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat-Nya saya dapat menempuh Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya serta menyusun dan menyelesaikan tesis dengan judul **“Hubungan Ferritin, Interleukin-8, dan D-Dimer dengan P/F Ratio Dan Mortalitas Pada Pasien ARDS COVID-19”** ini sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan. Terima kasih tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya saya ucapkan kepada seluruh guru-guru yang telah membimbing saya dengan penuh kesabaran, kesungguhan dan ketelitian dalam membekali dan mengarahkan dalam pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini. Pada kesempatan ini, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan penulis menempuh Program Magister Ilmu Kedokteran Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Harsono, dr., MPH.**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya, RS tempat penulis menempuh Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis.
3. **Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.An., KIC** selaku Ketua Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo dan **Dr. Hamzah, dr., Sp.An., KNA., KIC** selaku Ketua Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan Anestesiologi dan Terapi Intensif serta atas bimbingan dan arahannya selama mengikuti Pendidikan.
4. **Dr. Prananda Surya Airlangga, dr., M.Kes., SpAn., KIC** selaku Ketua Program Studi PPDS-1 Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr.

Soetomo dan **Dr. Arie Utariani, dr., SpAn., KAP** selaku Ketua Program Studi PPDS-1 Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Anestesiologi dan Terapi Intensif.

5. **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister dan **Dr. Aditiawarman, dr., SpOG (K)** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di jenjang magister bidang Anestesiologi dan Terapi Intensif.
6. **Dr. Prihatma Kriswidyatomo, dr., SpAn**, selaku Sekretaris Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo dan **Lucky Andriyanto, dr., SpAn., KAP., KIC** selaku Sekretaris Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo sebelumnya, atas segala bimbingan selama penulis mengikuti Pendidikan keahlian.
7. **Soni Sunarso Sulistiawan, dr., SpAn., FIPM., KMN**, selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo.
8. **Dr. Arie Utariani, dr., SpAn., KAP** selaku dosen pembimbing ketua; **Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.An., KIC** selaku dosen pembimbing kedua; atas bimbingan, masukan dan saran yang sangat berharga dalam penyusunan tugas akhir ini.
9. **Dr. Prananda Surya Airlangga, dr., M.Kes., Sp.An., KIC**; **Edward Kusuma, dr., M.Kes., Sp.An., KIC**; **Atika, S.Si., M.Kes** selaku tim penguji, atas masukan, saran dan kritik yang sangat berharga dalam penyusunan tugas akhir ini.
10. **Dr. Tarmono, dr., Sp.U (K)**, selaku ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa menempuh Pendidikan keahlian.

11. **Agustina Salinding, dr., Sp.An., KIC** selaku dosen wali yang telah banyak membantu, membimbing dan mengarahkan selama menjalani pendidikan dokter spesialis anestesi.
12. **Seluruh staf pengajar** di Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membimbing dan membantu dalam menyelesaikan studi dibidang Anestesiologi dan Terapi Intensif.
13. **Seluruh karyawan dan perawat** di lingkungan Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
14. Orangtua saya, almarhum ayah **Willianto Trisna, Ir** dan ibu **Yenny Sunaryo** atas segala kasih sayang yang sangat besar, bantuan, dukungan, kesabaran, pengertian dan doa yang selalu menyertai saya selama menjalani masa pendidikan ini.
15. Teman-teman PPDS I FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif, terutama **teman seangkatan Januari 2016**
16. **Seluruh paramedis** di kamar operasi dan ruang pulih sadar GBPT, kamar operasi dan ruang resusitasi IGD, pelayanan rawat jalan GDC, ICU GBPT dan RIK yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan spesialis anestesi.

Akhir kata, mohon maaf kepada semua pihak atas segala kesalahan baik yang disengaja maupun tidak. Semoga hasil penelitian ini dapat berguna bagi penulis, pembaca maupun rekan rekan yang akan melakukan penelitian lanjutan. Peneliti juga berharap semoga hasil yang didapat bermanfaat bagi perkembangan Ilmu Kedokteran, khususnya pada tatalaksana pasien COVID-19.

Surabaya, 10 Desember 2021

Penulis

RINGKASAN

Hubungan Ferritin, Interleukin-8, dan D-Dimer dengan P/F Ratio dan Mortalitas pada Pasien dengan ARDS COVID-19

Grace Leonora Trisna

Latar Belakang : ARDS pada COVID-19 memiliki mortalitas yang lebih tinggi dari ARDS karena sebab lain. Inflamasi dan hiperkoagulasi berperan penting dalam tingkat keparahan dan mortalitas ARDS COVID-19. Ferritin, Interleukin-8 (IL-8), dan D-Dimer merupakan beberapa marker yang dapat memberi gambaran proses tersebut. Diharapkan hasil penelitian ini berguna untuk *screening* pasien risiko tinggi, sehingga penanganan dapat dilakukan lebih dini dan tepat sasaran, sehingga mortalitas dapat berkurang.

Tujuan Penelitian : Menganalisis hubungan ferritin, IL-8 dan D-Dimer dengan tingkat keparahan berupa P/F Ratio dan mortalitas pada ARDS COVID-19.

Materi dan Metode : Penelitian ini adalah studi observasional analitik dengan desain kohort prospektif. Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling*. Sertifikat etik diterbitkan oleh Komite Etik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian dilakukan di ruang isolasi khusus COVID-19 RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Juli hingga Oktober 2020. Kriteria inklusi adalah pasien baru dengan diagnosis COVID-19 terkonfirmasi yang berusia ≥ 18 tahun, serta setuju menjadi subjek penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan riwayat keganasan, riwayat imunoterapi atau pemberian *immunosuppressant*, riwayat penyakit autoimun, asma, riwayat suplemen besi, kehamilan dan masa nifas, trauma, HIV, dan pasien dalam periode perioperatif. Ferritin, IL-8, dan D-Dimer diperiksa pada hari pertama perawatan. P/F Ratio diperoleh dari perhitungan PaO_2 (dari analisa gas darah) dibagi dengan FiO_2 . Pasien diikuti sampai meninggal atau keluar rumah sakit. Dilakukan analisis korelasi *Spearman* untuk menilai korelasi antar variabel ferritin, IL-8, dan D-Dimer dengan P/F Ratio. Dilakukan analisis uji *Mann-Whitney* untuk menilai perbedaan ferritin, IL-8, dan D-Dimer dalam kelompok mortalitas. Nilai *cutoff* dari ferritin, IL-8, dan D-Dimer sebagai prediktor mortalitas didapat dari analisis kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). *Relative Risk* (RR) dihitung menggunakan tabel 2x2.

Hasil Penelitian : Sebanyak 77 pasien tergabung dalam penelitian ini. Pada awal perawatan, sebanyak 13 orang (16,9%) memiliki P/F Ratio 200,1-300, P/F Ratio 100,1-200 sebanyak 40 orang (51,9%), dan P/F Ratio ≤ 100 sebanyak 24 orang (31,2%). Sebanyak 40 orang (51,9%) pada penelitian ini meninggal dunia. Tidak ada hubungan bermakna antara ferritin dengan P/F Ratio, baik pada keseluruhan subjek penelitian ($p=0,769$), kelompok laki-laki ($p=0,806$), maupun kelompok perempuan ($p=0,602$). Median ferritin pada pasien yang meninggal lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pasien yang hidup dalam kelompok laki-laki

($p=0,01$), sedangkan pada kelompok perempuan tidak berbeda bermakna ($p=0,314$). Nilai *cutoff* ferritin $>1322,2$ ng/ml mampu menjadi prediktor mortalitas pada kelompok laki-laki dengan sensitivitas 75,9%, spesifisitas 63%, dan *Relative Risk* (RR) 2,36 CI 95% 1,211-4,587. Ada hubungan bermakna antara IL-8 dengan P/F *Ratio* ($p=0,009$; $r_s=0,298$). Tidak ada perbedaan bermakna IL-8 antara subjek yang meninggal dibandingkan yang hidup ($p=0,091$). Tidak ada hubungan bermakna antara D-Dimer dengan P/F *Ratio* ($p=0,418$). Ada perbedaan bermakna D-Dimer antara subjek yang meninggal dibandingkan yang hidup ($p=0,044$). Nilai *cutoff* D-Dimer >1070 ng/ml dapat menjadi prediktor mortalitas dengan sensitivitas 72,5%, spesifisitas 59,5% dan RR 1,977 CI 95% 1,167-3,35.

Pembahasan : Peningkatan serum ferritin mencerminkan respon inflamasi yang berlebihan dari *host*. Respon imun *innate* dan adaptif menyebabkan respon inflamasi yang tidak terkontrol, sehingga dapat berakibat terjadinya badai sitokin. Badai sitokin menyebabkan terjadinya apoptosis sel epitelial dan endotel, kebocoran vaskular, yang bila terjadi di paru akan menyebabkan terjadinya ARDS. Kerusakan endotel dan endotelialitis (ditandai makrofag dan neutrofil yang teraktivasi) juga ditemukan di ginjal, liver, usus, dan jantung pasien yang terinfeksi, hal ini yang mungkin mendasari disfungsi organ pada pasien ARDS COVID-19. Disfungsi atau kegagalan organ dapat meningkatkan angka mortalitas pasien ARDS COVID-19. Perancu dari ferritin adalah jenis kelamin, di mana pada laki-laki nilai ferritin lebih tinggi. IL-8 memiliki peran penting dalam aktivasi neutrofil, sebagai *chemoattractant* dari neutrofil. Neutrofil yang teraktivasi dapat melepaskan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berperan dalam terjadinya badai sitokin dan pembentukan trombus. Infeksi virus juga menyebabkan pelepasan *neutrophils extracellular traps* (NETs) oleh neutrofil, yang juga berperan dalam terjadinya trombosis mikrovaskular. D-Dimer adalah *indirect marker* dari koagulasi yang aktif dan pembentukan trombin. Pada proses inflamasi, pelepasan sitokin seperti IL-1, TNF- α , dan faktor komplemen akan menyebabkan *upregulation* dari *plasminogen activator inhibitor* (PAI)-1. Proses inflamasi juga menyebabkan aktivasi platelet dan sel mononuklear untuk memproduksi *tissue factor*, yang merupakan pemicu dan inisiator dari kaskade koagulasi ekstrinsik. Produk dari koagulasi akan menyebabkan stimulasi leukosit, yang kemudian akan meningkatkan produksi sitokin seperti IL-1 dan IL-6, yang akhirnya kembali berperan dalam mekanisme koagulasi. Hipoksia pada pasien ARDS COVID-19 dapat menyebabkan stimulasi pembentukan trombus melalui *Hypoxia-inducible factors* (HIFs), yaitu HIF-1 dan HIF-2.

Kesimpulan : Level IL-8 plasma berkorelasi dengan P/F *Ratio* pada pasien ARDS COVID-19. Ferritin dan D-Dimer dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien ARDS COVID-19.

Saran : Pemeriksaan ferritin, IL-8, dan D-Dimer secara serial mungkin akan memberi gambaran progresivitas penyakit maupun respon terhadap terapi.

SUMMARY

Correlation between Ferritin, Interleukin-8, and D-Dimer with P/F Ratio and Mortality in Patients with COVID-19 ARDS

Grace Leonora Trisna

Background : COVID-19 ARDS is associated with higher mortality than ARDS from other causes. Inflammation and hypercoagulation have important roles in COVID-19 ARDS severity and mortality. Ferritin, Interleukin-8 (IL-8), and D-Dimer are markers which relate to those process. The result of this study could be useful in screening high risk patients, so they could get early and prompt treatment, then mortality rate would be decreased.

Aim of study : Analyze the roles of ferritin, Interleukin-8 (IL-8), and D-Dimer as predictors of severity (P/F Ratio) and mortality in COVID-19 ARDS population.

Material and Methods : This is analytic observational study with prospective cohort design. Total sampling method is used to collect samples. Ethics Certificate was issued by Dr Soetomo Hospital Surabaya Ethical Committee . All clinical and laboratories data were collected in Dr Soetomo Hospital's COVID-19 isolation room between July and October 2020. Inclusion criteria were new COVID-19 confirmed cases who were ≥ 18 years old, and agreed to be included in this study. Exclusion criteria were patients with cancer, history of immunotherapy or immunosuppressant agents, autoimmune diseases, asthma, pregnancy or puerperium, trauma or in perioperative period, and HIV. Ferritin, IL-8, and D-Dimer were measured on day-0 of hospitalization. P/F Ratio was derived from calculation : PaO_2 (obtained by blood gas analysis) divided by FiO_2 . Every patient was followed up until died or discharged from hospital. Spearman test was used to analyze correlation between ferritin, IL-8, D-Dimer and P/F Ratio. Mann-Whitney test was used to analyze ferritin, IL-8, and D-Dimer difference between mortality groups. Ferritin, IL-8, and D-Dimer cutoff points to predict mortality were obtained from ROC curve analysis. Relative Risk was obtained from 2x2 table calculation.

Results : There were 77 patients included in this study. There were 13 (16,9%) patients with P/F Ratio 200,1-300; 40 (51,9%) patients with P/F Ratio 100,1-200; 24 (31,2%) patients with P/F Ratio ≤ 100 . In-hospital mortality rate in this study was 51,9%. No significant correlation between ferritin and P/F ratio in all subjects ($p=0,769$), in male group ($p=0,806$), and also in female group ($p=0,602$). Median of ferritin in non-survivor group was significantly higher than survivor group in male subjects ($p=0,01$), while in female subjects it was not statistically different ($p=0,314$). The cutoff value of ferritin as mortality predictor in male subjects was $>1322,2$ ng/ml with 75,9% sensitivity, 63% specificity, and Relative Risk (RR)

2,36 CI 95% 1,211-4,587. There was significant correlation between IL-8 and P/F Ratio ($p=0,009$; $r_s=0,298$), while no significant IL-8 difference was found between non-survivor and survivor groups ($p=0,091$). There was no significant correlation between D-Dimer and P/F Ratio ($p=0,418$), but median of D-Dimer in non-survivor group was significantly higher than survivor group ($p=0,044$). D-Dimer cutoff value as mortality predictor was >1070 ng/ml with 72,5% sensitivity, 59,5% specificity, and RR 1,977 CI 95% 1,167-3,35.

Discussion : Increased level of ferritin is the sign of excessive inflammatory response from host. Innate and adaptive immune response cause uncontrolled inflammatory response, leads to cytokine storm. Cytokine storm triggers epithelial and endothelial cells apoptosis, vascular leakage, when occurs in lungs can cause ARDS. Endothelial damage and endothelialitis (marked by macrophage and activated neutrophil) are also found in kidney, liver, intestine, and heart from infected patients. This may be the cause of organ dysfunction in COVID-19 ARDS. Organ dysfunction and failure increase mortality rate. Confounding factor from ferritin in this study was gender, ferritin levels were higher in male subjects. IL-8 has important role as chemoattractant in neutrophil activation. Activated neutrophils release Reactive Oxygen Species (ROS) which involve in cytokine storm and thrombus formation. Viral infection also triggers neutrophil extracellular traps (NETs) release which also involves in microvascular thrombosis. D-Dimer is indirect marker from activate coagulation and thrombin formation, In inflammatory process, cytokine release such as IL-1, TNF- α , and complement factors can cause upregulation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). It also activates platelet and mononuclear cells, which produce tissue factor, extrinsic coagulation cascade trigger and initiator. Coagulation products stimulate leukocytes release cytokine such as IL-1 and IL-6, which leads to vicious cycle. Hypoxia is common in COVID-19 ARDS. It can stimulate thrombus formation via Hypoxia-inducible factors (HIFs) (HIF-1 and HIF-2) and also induce TNF- α and IL-1 production.

Conclusion : Ferritin and D-Dimer are useful as mortality predictor in patients with COVID-19 ARDS. Plasma level IL-8 significantly correlates with P/F Ratio in patients with COVID-19 ARDS.

Suggestions : Serial measurement of ferritin, IL-8, and D-Dimer in further studies may represent disease progression and response to therapy.

ABSTRAK

Hubungan Ferritin, Interleukin-8, dan D-Dimer dengan P/F Ratio dan Mortalitas pada Pasien dengan ARDS COVID-19

Grace Leonora Trisna

Latar Belakang : ARDS pada COVID-19 memiliki mortalitas yang lebih tinggi dari ARDS karena sebab lain. Inflamasi dan hiperkoagulasi berperan penting dalam tingkat keparahan dan mortalitas. Ferritin, Interleukin-8 (IL-8), dan D-Dimer merupakan beberapa marker yang dapat memberi gambaran proses tersebut. Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan ferritin, IL-8, dan D-Dimer dengan tingkat keparahan berupa P/F Ratio dan mortalitas pada ARDS COVID-19.

Metode : Penelitian ini adalah studi observasional analitik dengan desain kohort prospektif. Penelitian dilakukan di ruang isolasi khusus COVID-19 RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Juli hingga Oktober 2020. Ferritin, IL-8, dan D-Dimer diperiksa pada hari pertama perawatan. P/F Ratio diperoleh dari perhitungan PaO_2 dibagi dengan FiO_2 . Mortalitas dinilai pada akhir perawatan. Uji korelasi *Spearman*, uji *Mann-Whitney*, dan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) digunakan dalam analisis data.

Hasil : Sebanyak 77 pasien tergabung dalam penelitian ini. Ferritin dan D-Dimer tidak berhubungan dengan P/F Ratio, tetapi ada hubungan bermakna antara IL-8 dengan P/F Ratio ($p=0,009$; $r_s=0,298$). Ferritin dan IL-8 tidak berbeda bermakna di antara kelompok mortalitas. Ada perbedaan bermakna D-Dimer di antara kelompok mortalitas ($p=0,044$). Nilai *cutoff* D-Dimer >1070 ng/ml dapat menjadi prediktor mortalitas.

Kesimpulan : Ferritin dan D-Dimer dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien ARDS COVID-19. Level IL-8 plasma berkorelasi dengan P/F Ratio pada pasien ARDS COVID-19.

Kata Kunci : COVID-19, D-Dimer, Ferritin, Interleukin-8, Mortalitas, P/F Ratio

ABSTRACT

Correlation between Ferritin, Interleukin-8, and D-Dimer with P/F Ratio and Mortality in Patients with COVID-19 ARDS

Grace Leonora Trisna

Background : COVID-19 ARDS is associated with higher mortality than ARDS from other causes. Inflammation and hypercoagulation have important roles in severity and mortality. Ferritin, Interleukin-8 (IL-8), and D-Dimer are markers which relate to those process. Aim of this study was to analyze correlation between ferritin, Interleukin-8 (IL-8), and D-Dimer with severity (P/F Ratio) and mortality in COVID-19 ARDS population.

Methods : This is analytic observational study with prospective cohort design. All clinical and laboratories data were collected in Dr Soetomo Hospital's COVID-19 isolation room between July and October 2020. P/F Ratio was derived from calculation : PaO_2 divided by FiO_2 . Mortality was recorded when being discharged from hospital. Spearman test, Mann-Whitney test, and ROC curves were used in data analysis.

Results : There were 77 patients included in this study. Ferritin and D-Dimer didn't correlate with P/F Ratio. There was significant correlation between IL-8 and P/F Ratio ($p=0,009$; $r_s=0,298$). Ferritin and IL-8 didn't have significant difference between mortality groups. Median of D-Dimer in non-survivor group was significantly higher than survivor group ($p=0,044$). D-Dimer cutoff value as mortality predictor was >1070 ng/ml.

Conclusion : Ferritin and D-Dimer are useful as mortality predictor in patients with COVID-19 ARDS. Plasma level IL-8 significantly correlates with P/F Ratio in patients with COVID-19 ARDS

Keywords : COVID-19, D-Dimer, Ferritin, Interleukin-8, Mortalitas, P/F Ratio

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Prasyarat Gelar	iii
Lembar Persetujuan	iv
Panitia Penguji Tesis	v
Pernyataan Originalitas	vi
Ucapan Terima Kasih	vii
Ringkasan	x
Summary	xii
Abstrak	xiv
Abstract	xv
Daftar Isi	xvi
Daftar Tabel	xix
Daftar Gambar	xx
Daftar Lampiran	xxi
Daftar Singkatan	xxii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat teoritis	4
1.4.2 Manfaat praktis	4
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 6
2.1 Coronavirus Disease (COVID 19)	6
2.1.1 Sejarah dan epidemiologi COVID-19	6
2.1.2 Virologi	7
2.1.3 Patofisiologi	9
2.1.4 Transmisi	13
2.1.5 Gejala klinis	14
2.1.6 Pemeriksaan laboratorium dan radiologi	16
2.1.7 Terapi	18
2.1.8 Tingkat keparahan dan mortalitas	21
2.2 <i>Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	24
2.2.1 Definisi ARDS	24
2.2.2 Epidemiologi ARDS	25
2.2.3 Patofisiologi ARDS	26
2.2.4 Patologi	32

2.2.5	Biomarker ARDS	34
2.3	ARDS pada COVID-19	39
2.3.1	Tingkat keparahan dan mortalitas ARDS pada COVID-19.....	39
2.3.2	Jenis ARDS pada COVID-19	41
2.4	Rasio Tekanan Parsial Oksigen Arterial dan Fraksi Oksigen Inspirasi (P/F Ratio).....	44
2.5	Ferritin.....	46
2.5.1	Sejarah ferritin	46
2.5.2	Biologi dasar ferritin	47
2.5.3	Metabolisme besi	48
2.5.4	Ferritin ekstrasel pada proses fisiologi dan patologi.....	51
2.5.5	Ferritin pada imunitas dan inflamasi.....	52
2.5.6	Ferritin pada ARDS	55
2.5.7	Ferritin pada COVID-19	57
2.6	Interleukin-8 (IL-8)	59
2.6.1	Struktur dan fungsi IL-8.....	59
2.6.2	IL-8 dalam ARDS	63
2.6.3	IL-8 dalam COVID-19.....	64
2.7	D-Dimer	65
2.7.1	Struktur dan fungsi D-Dimer	65
2.7.2	D-dimer dalam COVID-19	67
2.8	Kerangka Teori	72
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		
3.1	Kerangka Konseptual	76
3.2	Uraian Kerangka Konseptual	77
3.3	Hipotesis Penelitian.....	78
 BAB 4 METODE PENELITIAN		
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	79
4.2	Waktu dan Lokasi Penelitian.....	79
4.2.1	Waktu penelitian.....	79
4.2.2	Lokasi penelitian	79
4.3	Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	79
4.3.1	Populasi penelitian.....	79
4.3.2	Sampel penelitian	80
4.3.3	Kriteria penerimaan sampel.....	80
4.3.4	Teknik pengambilan sampel.....	81
4.4	Variabel Penelitian	81
4.5	Definisi Operasional Variabel.....	82
4.6	Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....	82
4.6.1	Bahan penelitian	82
4.6.2	Instrumen penelitian	82
4.6.3	Prosedur pengambilan sampel.....	83
4.7	Kerangka Operasional Penelitian	84
4.8	Analisis Data	84

4.9	Jadwal Penelitian.....	85
4.10	<i>Ethical Clearance</i>	86
BAB 5 HASIL PENELITIAN		
5.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	87
5.2	Deskripsi Variabel Penelitian	89
5.2.1	Hasil ferritin, D-Dimer, dan IL-8.....	89
5.2.2	Karakteristik sampel pada kelompok P/F <i>Ratio</i>	89
5.2.3	Karakteristik sampel pada kelompok mortalitas.....	90
5.3	Hasil Penelitian dan Analisis Statistik	92
5.3.1	Hubungan ferritin dengan P/F <i>Ratio</i>	92
5.3.2	Analisis hubungan ferritin dengan mortalitas	94
5.3.3	Analisis hubungan IL-8 dengan P/F <i>Ratio</i>	96
5.3.4	Analisis hubungan IL-8 dengan mortalitas.....	97
5.3.5	Analisis hubungan D-Dimer dengan P/F <i>Ratio</i>	98
5.3.6	Analisis hubungan D-Dimer dengan mortalitas.....	99
BAB 6 PEMBAHASAN		
6.1	Karakteristik Subjek Penelitian	101
6.2	Hubungan Ferritin dengan P/F <i>Ratio</i>	105
6.3	Hubungan Ferritin dengan Mortalitas.....	107
6.4	Analisis Hubungan IL-8 dengan P/F <i>Ratio</i>	111
6.5	Analisis Hubungan IL-8 dengan Mortalitas.....	113
6.6	Hubungan D-Dimer dengan P/F <i>Ratio</i>	115
6.7	Hubungan D-Dimer dengan Mortalitas	119
6.8	Keterbatasan Penelitian	121
BAB 7 KESIMPULAN		
7.1	Kesimpulan.....	122
7.2	Saran	122
Daftar Pustaka		124
Lampiran		136

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Definisi ARDS	25
Tabel 2. 2 P/F <i>Ratio</i> dalam ARDS COVID-19	45
Tabel 2. 3 Nilai normal serum ferritin (µg/L) pada dewasa	48
Tabel 4. 1 Definisi operasional variabel	82
Tabel 4. 2 Jadwal Penelitian	85
Tabel 5. 1 Karakteristik subjek penelitian.....	88
Tabel 5. 2 Data IL-8, D-Dimer, dan Ferritin pada awal perawatan	89
Tabel 5. 3 Karakteristik pasien pada kelompok P/F <i>Ratio</i>	90
Tabel 5. 4 Karakteristik pasien pada kelompok mortalitas.....	91
Tabel 5. 5 Analisis hubungan ferritin dengan P/F <i>Ratio</i>	92
Tabel 5. 6 Analisis faktor perancu dari ferritin.....	92
Tabel 5. 7 Analisis hubungan ferritin dan P/F <i>Ratio</i> pada laki-laki.....	93
Tabel 5. 8 Analisis hubungan ferritin dengan P/F <i>Ratio</i> pada perempuan.....	93
Tabel 5. 9 Analisis perbedaan ferritin pada kelompok mortalitas	94
Tabel 5. 10 Analisis perbedaan ferritin pada mortalitas kelompok laki-laki	95
Tabel 5. 11 Tabel 2x2 ferritin >1322,2 ng/ml dan mortalitas	95
Tabel 5. 12 Analisis perbedaan ferritin pada mortalitas kelompok perempuan....	96
Tabel 5. 13 Analisis hubungan IL-8 dengan kelompok P/F <i>Ratio</i>	96
Tabel 5. 14 Analisis perbedaan IL-8 antara kelompok mortalitas	97
Tabel 5. 15 Analisis hubungan D-Dimer dengan P/F <i>Ratio</i>	98
Tabel 5. 16 Analisis perbedaan D-dimer antara kelompok mortalitas.....	99
Tabel 5. 17 Tabel 2x2 D-Dimer >1070 ng/ml dan mortalitas.....	100

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1	Struktur Coronavirus.	8
Gambar 2. 2	Dugaan respon imun host selama infeksi SARS-CoV-2	12
Gambar 2. 3	Perjalanan klinis dari pasien dengan COVID-19.	16
Gambar 2. 4	Pemberian imunoglobulin dan LMWH.	20
Gambar 2. 5	Alveoli normal.....	27
Gambar 2. 6	Cedera alveoli pada ARDS.....	28
Gambar 2. 7	Proses perbaikan dari alveoli.....	32
Gambar 2. 8	Temuan mikroskopis pada jaringan paru pasien ARDS.....	34
Gambar 2. 9	Biomarker pada ARDS.....	35
Gambar 2. 10	Gambaran CT scan pada fenotipe L dan H	44
Gambar 2. 11	Homeostasis Besi	49
Gambar 2. 12	Regulasi zat besi di paru dalam infeksi dan inflamasi	54
Gambar 2. 13	Siklus hidup coronavirus dalam kondisi kaya zat besi dan defisiensi zat besi.....	58
Gambar 2. 14	Posisi D-Dimer dalam kaskade koagulasi.....	66
Gambar 2. 15	Algoritma pemberian antikoagulan heparin.....	71
Gambar 2. 16	Gambaran CT scan yang membuktikan adanya trombus.....	72
Gambar 2. 17	Kerangka teori.....	75
Gambar 3. 1	Kerangka konseptual	76
Gambar 4. 1	Kerangka operasional	84
Gambar 5. 1	Kurva ROC ferritin sebagai prediktor mortalitas pada laki-laki ...	95
Gambar 5. 2	Diagram <i>Boxplot</i> IL-8 dan mortalitas.....	97
Gambar 5. 3	Diagram <i>Boxplot</i> D-Dimer pada kelompok P/F <i>Ratio</i>	98
Gambar 5. 4	Kurva ROC D-Dimer sebagai prediktor mortalitas.....	100

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Sertifikat Laik Etik Penelitian	136
Lampiran 2 Tabel Hasil Analisis Data	137
Lampiran 3 Anggaran Penelitian	143
Lampiran 4 Penjelasan Information for Consent	144
Lampiran 5 Lembar Persetujuan Mengikuti Penelitian	146
Lampiran 5 Lembar Pengumpul Data	147

DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: <i>Angiotensin-Converting Enzyme-2</i>
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
APD	: <i>Alat Pelindung Diri</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
AT2	: <i>Alveolar cell type 2</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar Lavage</i>
BK	: <i>Bradykinin</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenetic Proteins</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
Con A	: <i>Concanavalin A</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease-19</i>
CPAP	: <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CRRT	: <i>Continuous Renal Replacement Therapy</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
CVP	: <i>Central Venous Pressure</i>
DAD	: <i>Diffuse Alveolar Damage</i>
DAMP	: <i>Danger-Associated Molecular Patterns</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DMT	: <i>Divalent Metal Transporter</i>
DOACs	: <i>Direct Oral Anticoagulants</i>
DRB	: <i>Dichlorofuranosylbenzimidazole</i>
DVT	: <i>Deep Vein Thrombosis</i>
ECMO	: <i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>
ENA	: <i>Epithelial cell Neutrophil Activating factor</i>
FDA	: <i>US Food and Drug Administration</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony-stimulating Factor</i>
GRO	: <i>Growth Stimulating Activity</i>
HCP	: <i>Heme Carrier Protein</i>
HFNC	: <i>High Flow Nasal Cannula</i>
HK	: <i>High Molecular Weight Kininogen</i>
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IFNAR	: <i>Interferon α/β Receptor</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IP	: <i>Interferon gamma-induced Protein</i>
IRF	: <i>Interferon Regulatory Factors</i>
JAKs	: <i>Janus Kinases</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
LMWH	: <i>Low Molecular Weight Heparin</i>

MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
MCP	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MDA	: <i>Melanoma Differentiation-associated Protein</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
MGSA	: <i>Melanoma Growth Stimulatory Activity</i>
MIP-1	: <i>Macrophage Inflammatory Protein-1</i>
NAP	: <i>Neutrophil Activating Protein</i>
NETs	: <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NGAL	: <i>Neutrophil-Gelatinase-associated Lipocalin</i>
NIPPV	: <i>Non Invasive Positive Pressure Ventilation</i>
NIV	: <i>Non Invasive Ventilation</i>
NRAMP	: <i>Natural Resistance-associated Macrophage Protein</i>
ODP	: <i>Orang Dalam Pemantauan</i>
OR	: <i>Odd Ratio</i>
ORF	: <i>Open Reading Frame</i>
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>
PAI	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor</i>
PAMP	: <i>Pathogen-associated Molecular Pattern</i>
PE	: <i>Pulmonary Emboli</i>
PEEP	: <i>Positive End Expiratory Pressure</i>
PHA	: <i>Phytohaemagglutinin</i>
PHEIC	: <i>Public Health Emergency of International Concern</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
P-SILI	: <i>Patient Self-Inflicted Lung Injury</i>
RIG	: <i>Retinoic acid Inducible Gene</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RT-PCR	: <i>Real Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription Proteins</i>
TFR	: <i>Transferrin Receptor</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRALI	: <i>Transfusion Related Acute Lung Injury</i>
TYK	: <i>Tyrosin-protein Kinase</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VILI	: <i>Ventilator-induced Lung Injury</i>
VTE	: <i>Venous Thromboembolism</i>
VWF	: <i>Von Willebrand Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>