

TESIS

**ANALISA ADIPONEKTIN SERUM PASIEN COVID-19
DAN HUBUNGANNYA TERHADAP KEJADIAN
*MULTI ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME***



Oleh

Susy Melanie, dr.

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

TESIS

**ANALISA ADIPONEKTIN SERUM PASIEN COVID-19
DAN HUBUNGANNYA TERHADAP KEJADIAN
*MULTI ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME***

Oleh :

Susy Melanie, dr.

NIM 011428066305

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

TESIS

**ANALISA ADIPONEKTIN SERUM PASIEN COVID-19
DAN HUBUNGANNYA TERHADAP KEJADIAN
*MULTI ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME***

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :

Susy Melanie, dr.
NIM 011428066305

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

TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 20 JANUARI 2022

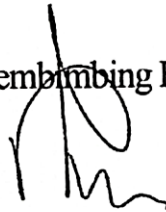
Oleh :

Pembimbing Ketua



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

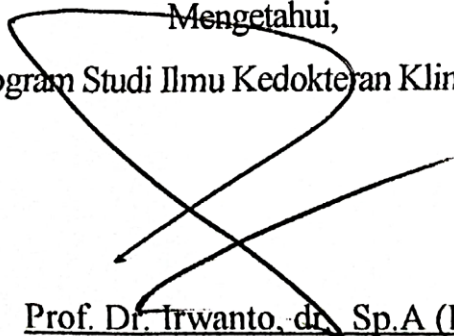
Pembimbing Kedua



Dr. Philia Setiawan, dr., SpA., KIC., KAKV.
NIP. 19600924 198802 2 001

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister



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

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh Panitia Penguji pada Sekolah Pascasarjana

Universitas Airlangga

Pada tanggal: 28 Januari 2022

PANITIA PENGUJI TESIS

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

Anggota : 1. Dr. Arie Utariani, dr., SpAn., KAP.

2. Dr. Philia Setiawan, dr. SpAn., KIC. KAKV.

3. Dr. Puspa Wardhani, dr., SpPK (K)

4. Edward Kusuma, dr., M.Kes., SpAn., KIC.

PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Susy Melanie, dr.

NIM : 011428066305

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Judul Penelitian : ANALISA ADIPONEKTIN SERUM PASIEN COVID-19
DAN HUBUNGANNYA TERHADAP KEJADIAN *MULTI ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME*

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, 24 Januari 2022



Susy Melanie

NIM. 011428066305

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji 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 “ANALISA ADIPONEKTIN SERUM PASIEN COVID-19 DAN HUBUNGANNYA TERHADAP KEJADIAN *MULTI ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME*” ini sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan. Terima kasih sebesar-besarnya kepada seluruh civitas akademika Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, kepada segenap guru, serta kepada pihak yang memberikan bantuan selama proses penyusunan penelitian ini, yaitu kepada yang terhormat:

1. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan kesempatan penulis menempuh Program Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K)** selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.
3. **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kedokteran Klinik serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti pendidikan.
4. **Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.An., KIC** selaku Ketua Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Anestesiologi dan Terapi Intensif serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti pendidikan.
5. **Dr. Anna Surgeon Veterini, dr., Sp.An., KIC** selaku Kepala Instalasi Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif RSUD Dr. Soetomo, yang telah memberikan kesempatan untuk melayani pasien untuk tindakan anestesi di RSUD Dr. Soetomo.
6. **Dr. Prananda Surya Airlangga, dr., M. Kes., Sp.An., KIC** selaku Ketua Program Studi PPDS-1 Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo dan pembimbing dalam penelitian ini yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Anestesiologi dan Terapi Intensif.
7. **Dr. Prihatma Kriswidyatomo, dr., Sp.An.** selaku Sekretaris Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo selaku Sekretaris Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo sebelumnya, atas segala bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan keahlian.
8. **Dr. Arie Utariani, dr., Sp. An., KAP** selaku dosen pembimbing utama yang telah penuh perhatian memberikan sumbangan pikiran, tenaga dan meluangkan waktunya demi terwujudnya penelitian ini.

9. **Dr. Philia Setiawan, dr., Sp.An., KIC, KAKV**, selaku dosen pembimbing yang telah penuh perhatian memberikan sumbangan pikiran, tenaga dan meluangkan waktunya demi terwujudnya penelitian ini.
10. **Dr. Prananda Surya Airlangga, dr., M.Kes., Sp.An., KIC, Dr. Hardiono, dr., Sp.An., KIC, KAKV, dan Atikah, S.Si., M.Kes.**, selaku tim penguji dengan penuh perhatian memberikan sumbangan pikiran, tenaga dan meluangkan waktunya demi terwujudnya penelitian ini
11. **Seluruh staff pengajar: Prof. Siti Chasnak Saleh, dr., Sp.An., KIC, KNA, Prof. Sri Wahjoeningsih, dr., Sp.An., KIC, KAO, Prof. Dr. Eddy Rahardjo, dr., Sp.An., KIC, KAO, Prof. Dr. Nancy Margarita Rehatta, dr., Sp.An., KNA, KMN, Tommy Sunartomo, dr., Sp.An., KIC (alm.), Dr. Teguh Sylvaranto, dr., Sp.An., KIC, Bambang Wahyuprajitno, dr., Sp.An., KIC, Hari Anggoro Dwianto, dr., Sp.An., KIC, KAR, Gatut Dwidjo Prijambodo, dr., Sp.An., KIC, KAO, Herdy Sulistiyono, dr., Sp.An., KIC, KMN, Puger Rahardjo, dr., Sp.An., KIC, KAKV, Bambang Harijono, dr., Sp.An., KNA, Dr. Hardiono, dr., Sp.An., KIC, KAKV, Dr. Elizeus Hanindito, dr., Sp.An., KIC, KAP, Dr. April Purwanto Basuki, dr., Sp.An., KIC, Dr. Arie Utariani, dr., Sp.An., KAP, Dr. Hamzah, dr., Sp.An., KNA, KIC, Dr. Philia Setiawan, dr., Sp.An., KIC, KAKV, Dr. Christrijogo Sumartono, dr., Sp.An., KAR, KIC, Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.An., KIC, Mariza Fitriati, dr., Sp.An., KIC, KAO, Edward Kusuma, dr., M. Kes., Sp.An., KIC, Prananda Surya Airlangga, dr., M. Kes., Sp.An., KIC, Agustina Salinding, dr., Sp.An., KIC, Pesta Parulian Maurid Edwar, dr., Sp.An., KIC, Maulydia, dr., Sp.An., KIC, Lucky Andriyanto, dr., Sp.An., KAP, KIC, Dr. Anna Surgean Veterini, dr., Sp.An., KIC, Sri Puspitasari, dr., Sp.An., Kun Arifi Abbas, dr., Sp.An., KIC, Dedi Susila, dr., Sp.An., KMN, FIPM, FIPP, Dhanita Anindita Santosa, dr., Sp.An., KNA, Prihatma Kriswidyatomo, dr., Sp.An., Robby Dwestu Nugroho, dr., Sp.An., Fajar Perdhana, dr., Sp.An., KAKV, KIC, Lila Tri Harjana, dr., Sp.An., KIC, Soni Sunarso Sulisitawan, dr., Sp.An., FIPM, KMN, Belindo Wirabuana, dr., Sp.An., FIPM, KMN, Teuku Aswin Husein, dr., Sp.An., KAKV, Wahyu Mananda, dr., Sp.An., Herdiani Sulistyo Putri, dr., Sp.An., FIPM** di Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah membimbing saya.
12. **Seluruh karyawan dan perawat di lingkungan Departemen Anestesiologi & Reanimasi FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.**
13. **Kedua Orang tua saya, ayahanda dan ibunda, serta kedua saudara saya; yang dengan doa telah memberikan dorongan moril untuk segera menyelesaikan pendidikan.**
14. **Seluruh rekan sejawat PPDS Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unair/RSUD Dr. Soetomo, terlebih utama rekan PPDS angkatan Januari 2015; yang telah bersama-sama dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan magister dan spesialis anestesi.**

Akhir kata, mohon maaf kepada semua pihak atas segala kesalahan baik yang disengaja maupun tidak. Semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan rahmat dan berkat-Nya kepada kita semua. Amin.

Surabaya, Januari 2022

Penulis

RINGKASAN

Analisa Adiponektin Serum Pasien Covid-19 dan Hubungannya terhadap Kejadian *Multi Organ Dysfunction Syndrome*

Susy Melanie

Latar Belakang: Kondisi dasar inflamasi kronik pada komorbid disinyalir sebagai penyebab utama rendahnya ambang multiorgan failure dan kematian. Kegagalan mekanisme umpan balik untuk mempertahankan homeostatis imunitas tubuh memicu aktivasi jalur inflamasi berlangsung terus. Inflamasi kronik pada semua penyakit metabolik atau penyakit noncommunicable (NCDs) diawali oleh kondisi obesitas sebagai awal proses patologik. Pada Obesitas, terjadi defisiensi faktor endokrin spesifik dari jaringan adiposa yaitu adiponektin; bersifat antiinflamasi, menghambat sekresi dan aktivasi berbagai sitokin inflamasi (*TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-6* dan *IFN- γ*) dan menjaga *innate immunity*.

Tujuan Penelitian: Menganalisa kadar Adiponektin (ADP) pada pasien COVID-19, dan hubungan antara kadar Adiponektin terhadap kejadian disfungsi multi organ (*MODS*) dan mortalitas.

Materi dan Metode: Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain cross sectional. Teknik pengambilan sampel adalah total sampling. Sertifikat Etik diterbitkan oleh Komite Etik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian dilakukan di ruang isolasi COVID-19 RSUD dr. soetomo Surabaya periode Mei hingga Juni 2021. Kriteria inklusi adalah pasien baru dengan diagnosa COVID-19 terkonfirmasi yang berusia ≥ 17 tahun yang setuju menjadi subjek penelitian. Pengambilan darah sampel dilakukan pada hari 0 perawatan, dengan data primer lain diambil berdasarkan autoanamnesa dan rekam medis. Dilakukan uji normalitas dengan Kolmogorov-smirnov dan uji Cross sectional untuk data bersifat nominal, ordinal, dan interval. Data yang bersifat kontinu atau rasio pada variabel, akan dilakukan NPar test atau Mann-Whitney Test.

Hasil Penelitian: Terdapat 153 subjek penelitian tergabung dalam penelitian ini. Kejadian *MODS* dialami oleh 126 subjek (82.35%) dengan kejadian mortalitas terjadi pada 50 subjek (32.68%). Kejadian *MODS* berhubungan dengan tingkat mortalitas ($P = 0.016$). Nilai Median kadar ADP didapatkan sebesar $2.8 \mu\text{g/mL}$ ($3.28 \pm 1.36 \mu\text{g/mL}$), memiliki hubungan lemah dengan kejadian disfungsi multi organ ($P=0.047$) dan kematian ($P = 0.019$). *Area under curve (AUC)* ROC ADP sebesar 0.378 ($P= 0.048$, CI 0.265-0.491) dengan nilai *cut off* sebesar $3.15 \mu\text{g/mL}$. Length of stay dan tingkat ARDS memiliki hubungan bermakna dengan kadar Adiponektin ($P = 0.007$ dan $P = 0.004$).

Pembahasan: Nilai median kadar ADP pada subjek COVID-19 di studi ini, lebih rendah dibandingkan dengan nilai rerata kadar ADP pada pasien non COVID-19 umumnya. Hipoadiponektinemia ini dapat disebabkan oleh peningkatan pemecahan *High Molecule Weight* ADP menjadi *Low Molecule Weight* (trimerik) sebagai upaya kompensasi tubuh dalam meredam respon inflamasi sebagai akibat pelepasan sitokin inflamasi yang berlebihan. Adiponektin dibutuhkan untuk menekan sekresi dan ekspresi *TNF- α* , *Il-6*, *influx* sel imun pada organ paru, serta mempertahankan ekspresi ICAM-1, VCAM-1 dan E-selectin di paru sehingga tidak terjadi edema perivaskular /

ARDS. Peningkatan kadar ADP harus diimbangi dengan fungsi dan jumlah reseptor ADP yang cukup. Resistensi reseptor ADP akan menyebabkan kenaikan kadar ADP yang berlangsung terus tanpa adanya umpan balik yang memperlihatkan fenomena tingginya kadar ADP pada kasus kematian dan *MODS*. Ini menjelaskan kenapa kadar ADP pada hari 0 perawatan memiliki hubungan dengan kematian. Pada masa tersebut; kadar ADP mencerminkan langsung derajat berat ARDS atau secara tidak langsung kegagalan oksigenasi yang memberikan kematian secara cepat ataupun *length of stay / LoS*. Sedangkan pada subjek dengan multiorgan failure; selain perubahan kadar ADP ; interaksi reseptor ADP dengan terapi dan sitokin inflamasi serta komplikasi lain patut diperhitungkan.

Kesimpulan: Kadar ADP pada awal masa perawatan memiliki hubungan bermakna dengan mortalitas, dengan hubungan yang lemah terhadap multiorgan failure. Kadar ADP berhubungan dengan Length of stay dan derajat berat ARDS atau nilai P/F ratio

Saran: Pemeriksaan kadar ADP perlu dilakukan secara periodik bersama dengan marker inflamasi lain selama perawatan untuk mengetahui keterkaitan hubungan antara sitokin dan adipokin dengan kejadian *MODS* secara kronologis dan interaksinya dengan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Hal tersebut dapat memberikan nilai prediksi yang lebih baik, menentukan alat prediktor terbaik serta mengetahui manfaat terapi secara tidak langsung terhadap perbaikan pasien COVID-19.

SUMMARY

Analysis of Adiponectin Levels in Covid-19 Patients and Their Relationship to Occurrence of Multi Organ Dysfunction Syndrome

Susy Melanie

Background: The underlying condition of chronic inflammation in comorbidities is thought to be the main cause of the low threshold of multiorgan failure and death. The failure of the feedback mechanism to maintain immune homeostasis triggers the activation of the inflammatory pathway to continue. Chronic inflammation in all metabolic diseases or non-communicable diseases (NCDs) is initiated by obesity as the beginning of the pathological process. In obesity, adipose-specific endocrine factor deficiency occurs, namely adiponectin; It has anti-inflammatory properties, inhibits the secretion and activation of various inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IFN- γ) and maintains innate immunity.

Research Objectives: To analyze Adiponectin (ADP) levels in COVID-19 patients, and the relationship between ADP levels to the incidence of multiorgan dysfunction (*MODS*) and mortality.

Materials and Methods: This research is an analytical observational study with a cross sectional design. The sampling technique is total sampling. Certificate of Ethics issued by the Ethics Committee of RSUD Dr. Soetomo Surabaya. The study was conducted in the COVID-19 isolation room at RSUD dr. Soetomo Surabaya for the period May to June 2021. Inclusion criteria were new patients with a confirmed COVID-19 diagnosis aged > 17 years who agreed to be research subjects. Blood samples were taken on day 0 of treatment, with other primary data taken based on autoanamnesis and medical records. Normality test was performed with Kolmogorov-Smirnov and cross sectional test for nominal, ordinal, and interval data. Continuous data or ratios on variables will be carried out by the NPar test or Mann-Whitney Test.

Research Results: There are 153 research subjects incorporated in this study. The incidence of multiorgan failure experienced by 126 subjects (82.35%) with the incidence of mortality occurred in 50 subjects (32.68%). The incidence of *MODS* was associated with the mortality rate ($P = 0.016$). The median value of ADP level was 2.8 g/mL (3.28 ± 1.36 g/mL), had a weak relationship with the incidence of multiorgan dysfunction ($P=0.047$) and the incidence of death ($P = 0.019$). The Area Under Curve of ADP is 0.378 ($P= 0.048$, CI 0.265-0.491) with a cut off value of 3.15 g/mL. Length of stay and ARDS level had a significant relationship with ADP levels ($P = 0.007$ and $P = 0.004$).

Discussion: The median value of ADP levels in COVID-19 subjects in this study, is lower than the average value of ADP levels in non-COVID-19 patients in general. This hypoadiponectinemia can be caused by an increase in the breakdown of High Molecule Weight ADP into Low Molecule Weight (trimeric) as an effort to compensate the body in reducing the inflammatory response as a result of excessive release of inflammatory cytokines. Adiponectin is needed to suppress the secretion and expression of TNF- α , IL-6, influx of immune cells in the lung, and to maintain the expression of ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in the lung so that perivascular edema/ARDS does not occur.

Increased levels of ADP must be balanced with the function and number of sufficient ADP receptors. ADP receptor resistance will cause a continuous increase in ADP levels without any feedback which shows the phenomenon of high ADP levels in cases of death and *MODS*. This explains why ADP levels at day 0 of treatment were associated with mortality. At that time; ADP levels reflect directly the severity of ARDS or indirectly the failure of oxygenation leading to rapid death or length of stay (LoS). While the subject with multiorgan failure; other than changes in ADP levels; ADP receptor interactions with therapy and inflammatory cytokines and other complications should be taken into account.

Conclusion: ADP levels at beginning of hospitalization had a significant relationship with mortality, with a weak relationship with *MODS*. ADP levels are related to the length of stay and the severity of ARDS or the value of the P/F ratio. Suggestion: Examination of ADP levels needs to be carried out periodically together with other inflammatory markers during treatment to determine the relationship between cytokines and adipokines with the incidence of multiorgan failure chronologically and their interactions with factors that influence them. This can provide a better predictive value, determine the best predictor tool and find out the indirect benefits of therapy for the improvement of COVID-19 patients.

ABSTRAK

Analisa Adiponektin Serum Pasien Covid-19 dan Hubungannya terhadap Kejadian *Multi Organ Dysfunction Syndrome*

Susy Melanie

Latar belakang: Inflamasi kronik pada komorbid disinyalir menjadi penyebab utama rendahnya ambang disfungsi multi organ (*MODS*) dan kematian. Kegagalan umpan balik homeostasis sistem imunitas tubuh memicu aktivasi inflamasi berlangsung terus. Diawali oleh obesitas sebagai awal patologi penyakit *Noncommunicable* (NCD); terjadi defisiensi faktor endokrin spesifik jaringan adiposa yaitu adiponektin (ADP); yang bersifat antiinflamasi, menghambat sekresi dan aktivasi berbagai sitokin inflamasi (*TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-6* dan *IFN- γ*) serta menjaga *innate immunity*.

Materi dan metode: Ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Teknik pengambilan sampel adalah total sampling. Penelitian dilakukan di ruang isolasi COVID-19 RSUD dr. Soetomo Surabaya periode Mei hingga Juni 2021. Pengambilan darah sampel dilakukan pada hari 0 perawatan, dengan data autoanamnesa dan rekam medis. Uji normalitas menggunakan tes Kolmogorov-Smirnov dan uji Cross sectional atau NPar test.

Hasil: Terdapat 153 subjek penelitian; kejadian *MODS* dialami 82.35% subjek dan mortalitas dialami 32.68%. Terdapat hubungan antara *MODS* dengan mortalitas ($P=0.016$). Median kadar ADP studi adalah $2.8 \mu\text{g/mL}$ ($3.28 \pm 1.36 \mu\text{g/mL}$), memiliki hubungan dengan *MODS* ($P=0.047$); kematian ($P = 0.019$). *Area under curve (AUC)* ROC ADP sebesar 0.378 ($P= 0.048$, CI 0.265-0.491) dengan nilai *cut off* sebesar $3.15 \mu\text{g/mL}$. Length of stay (LoS) dan derajat ARDS berhubungan signifikan dengan kadar ADP ($P = 0.007$ dan $P = 0.004$).

Kesimpulan: Kadar ADP awal perawatan berhubungan dengan *MODS* dan mortalitas.

Kata kunci: Adiponektin, komorbid, mortalitas, *MODS*, COVID-19

ABSTRACT

Analysis of Adiponectin Levels in Covid-19 Patients and Their Relationship to the Occurrence of Multi-Organ Failure and Mortality

Susy Melanie

Background: Chronic inflammation in comorbidities is thought to be the main cause of the low multiorgan dysfunction (*MODS*) threshold and death. The failure of the immune system's homeostatic feedback loop triggers ongoing inflammatory activation. Beginning with obesity as a pathological beginning of noncommunicable disease (NCD), a lack of adiponectin. Which has anti-inflammatory properties, inhibits the secretion and activation of various inflammatory cytokines (TNF-, IL-1, IL-6, and IFN- γ) and maintains innate immunity.

Materials and methods: This is an analytic observational study with a cross-sectional design. The sampling technique is total sampling. The study was conducted in the COVID-19 isolation room at RSUD Dr. Soetomo Surabaya from May to June 2021. Blood samples were taken on day 0 of treatment, with autoanamnesis data and medical records. The normality test uses the Kolmogorov-Smirnov test and the cross-sectional test, or NPar test.

Results: There were 153 research subjects; *MODS* was experienced by 82.35% of subjects, and mortality was experienced by 32.68%. There was a relationship between *MODS* and mortality ($P = 0.016$). The median ADP level in the study was 2.8 g/mL (3.28 1.36 g/mL), and was associated with multiorgan failure ($P = 0.047$) and mortality ($P = 0.019$). With a cut-off value of 3.15 g/mL, the ROC ADP area under the curve (AUC) is 0.378 ($P = 0.048$, CI 0.265-0.491). Length of stay (LoS) and degree of ARDS were significantly related to ADP levels ($P = 0.007$ and $P = 0.004$).

Conclusions: Initial ADP levels were associated with mortality and *MODS*.

Keywords: adiponectin, comorbidity, mortality, *MODS*, COVID-19

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 Lampira.....	xxi
Daftar Singkatan	xxii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat di Bidang Masyarakat	4
1.4.2 Manfaat di Bidang Pelayanan Medis	5
1.4.3 Manfaat di Bidang Penelitian.....	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 6
2.1 COVID-19.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Etiologi.....	6
2.1.3 Karakteristik.....	6
2.1.4 Patofisiologi	7
2.1.5 Faktor risiko	8
2.1.6 Manifestasi klinis	8
2.1.7 Diagnosis dan klasifikasi	8
2.1.8 Pemeriksaan Fisik	9
2.1.9 Pemeriksaan Penunjang	9
2.1.9.1 Pemeriksaan Laboratorium	9
2.1.9.2 Pencitraan CT Scan Torak	9
2.1.9.3 Rontgen Dada.....	10

2.1.9.4 USG paru:	10
2.1.9.5 Tes Diagnostik	10
2.1.10 Komplikasi	11
2.1.11 Diagnosa Banding	13
2.2 Hormon adinopektin	13
2.2.1 Definisi.....	13
2.2.2 Domain dan struktur adinopektin.....	13
2.2.3 Biosintesis dan Sekresi	15
2.2.4 Reseptor Adiponektin	15
2.2.4.1 APPL1.....	16
2.2.4.2 AMPK.....	16
2.2.5 Fungsi Adinopektin.....	17
2.2.6 Peran Adinopektin pada penyakit metabolik	18
2.2.6.1 ADP, Obesitas dan inflamasi	18
2.2.6.2 ADP, Obesitas dan aterosklerosis	20
2.2.6.3 ADP, Diabetes Melitus dan Resistensi Insulin	21
2.2.6.4 ADP, resistensi insulin dan Oksidasi lemak	21
2.2.6.5 ADP dan penyakit Sistem Kardiovaskular	22
2.2.6.5.1 Adinopektin dan Coronary acute Disease (CAD).....	23
2.2.6.6 ADP dan Sepsis.....	25
2.2.6.7 ADP dan Penyakit Ginjal.....	26
2.2.6.8 ADP dan Cedera Pulmonal	27
2.2.6.9 ADP dan Gangguan Koagulasi	29
2.2.6.10 ADP dan Gangguan Hepar.....	30
 BAB 3 KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN	 32
3.1 Kerangka Konsep.....	32
3.2 Pembahasan Kerangka Konsep.....	32
3.3 Hipotesis Penelitian	34
 BAB 4 METODE PENELITIAN	 35
4.1 Jenis dan rancangan penelitian.....	35
4.2 Tempat dan waktu penelitian	35
4.3 Populasi, Sampel penelitian dan Teknik Pengambilan Sampel	35
4.3.1 Populasi.....	35
4.3.2 Sampel penelitian.....	35
4.3.2.1 Pemilihan Sampel	35
4.3.2.2 Teknik Sampling.....	35
4.4 Kriteria Inklusi Dan Eksklusi.....	36
4.4.1 Kriteria Inklusi	36
4.4.2 Kriteria Eksklusi	36
4.5 Variabel penelitian	36
4.5.1 Variabel Bebas	36
4.5.2 Variabel Terikat	36
4.5.3 Variabel Perancu	36

4.6 Definisi operasional	37
4.7 Pengambilan Data	42
4.7.1 Instrumen Penelitian	42
4.7.1.1 Alat yang Digunakan	42
4.7.1.2 Bahan yang digunakan:.....	42
4.7.2 Cara Kerja	42
4.8 Alur Penelitian	44
4.9 Analisis Data	44
4.10 Etika Penelitian	45
 BAB 5 HASIL PENELITIAN	 46
5.1 Karakteristik Penelitian.....	46
5.2 Hubungan antara Karakteristik dengan <i>MODS</i> dan Mortalitas	47
5.3 Hubungan Komorbid dan Riwayat Obat terhadap <i>MODS</i> dan Mortalitas	48
5.4 Sebaran dan Hubungan Karakteristik dengan Kadar ADP	50
BAB 6 PEMBAHASAN	53
6.1 <i>MODS</i> dan Mortalitas Pasien COVID-19	53
6.1.1 Sebaran dan hubungan karakteristik dengan <i>MODS</i> dan Mortalitas	53
6.1.2 Hubungan <i>ARDS</i> dengan <i>MODS</i> dan Mortalitas	55
6.1.3 Hubungan Length of stay dengan <i>MODS</i> dan Mortalitas	55
6.1.4 Hubungan <i>LoS</i> dengan <i>MODS</i> dan Mortalitas	55
6.1.5 Hubungan nilai <i>SOFA score</i> , albumin terhadap <i>MODS</i> dan Mortalitas	56
6.1.6 Hubungan komorbid dan riwayat obat dengan <i>MODS</i> dan mortalitas	57
6.2 Adiponektin.....	58
6.2.1 Hubungan karakteristik dengan kadar ADP	58
6.2.2 Hubungan <i>ARDS</i> dengan kadar ADP	60
6.2.3 Hubungan <i>LoS</i> dengan kadar ADP	61
6.2.4 Hubungan komorbid dan riwayat obat dengan kadar ADP	62
6.2.5 Hubungan ADP dengan <i>MODS</i> dan Mortalitas	62
6.3 Keterbatasan Penelitian.....	63
 BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	 64
7.1 Kesimpulan	64
7.2 Saran	64
 DAFTAR PUSTAKA	 65
LAMPIRAN.....	73

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Mekanisme dan Mediator Terbentuknya Plak Koroner.....	25
Tabel 5.1 Sebaran data kategorial karakteristik terhadap MODS dan mortalitas.....	46
Tabel 5.2 Sebaran data kontinu karakteristik terhadap MODS dan mortalitas.....	47
Tabel 5.3 Sebaran Sistem Organ MODS	48
Tabel 5.4 Sebaran komorbid dan hubungannya terhadap MODS dan mortalitas	48
Tabel 5.5 Sebaran riwayat obat dan hubungannya terhadap MODS dan mortalitas ...	49
Tabel 5.6 Sebaran frekuensi dan hubungan karakteristik terhadap kadar ADP	50
Tabel 5.7 Sebaran frekuensi dan hubungan komorbid-riwayat obat terhadap ADP....	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi COVID-19.	12
Gambar 2.2 Domain dan struktur adiponectin.	14
Gambar 2.3 Jalur sinyal utama efek adinopektin.	17
Gambar 2.4 Efek adinopektin dalam metabolisme lemak dan glukosa.	18
Gambar 2.5 Hubungan adinopektin dengan berbagai mediator inflamasi.	19
Gambar 2.6 Hubungan antara jaringan adipose dengan autoimun.	20
Gambar 2.7 Mekanisme Umpan Balik ADP pada obesitas dan penyakit metabolik...21	
Gambar 2.8 Aktivasi Jalur AMPK Dan PPAR-A pada hepar dan otot rangka.....22	
Gambar 2.9 Jalur antiinflamasi ADP pada sel endotelial dan kardiak. 23	
Gambar 2.10 Mekanisme anti-inflamasi pada Adinopektin. 28	
Gambar 2.11 Peran Thiazolidinediones dan Adinopectin pada fibrosis paru.....29	
Gambar 2.12 Mekanisme hiperkoagulasi 30	
Gambar 2.13 Jalur Sinyal ADP pada Hepar. 31	
Gambar 5.1 Kurva cut off poin kadar ADP terhadap insiden MODS. 49	
Gambar 5.2 kurva ROC Adiponektin. 50	

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Penjelasan Information for Consent	73
Lampiran 2 Lembar Persetujuan Mengikuti Penelitian	75
Lampiran 3 Jadwal Kegiatan Penelitian & Biaya Penelitian	76
Lampiran 4 Sertifikat Etik	77
Lampiran 5 Lembar Pengumpul Data.....	78
Lampiran 6 Analisa Statistika.....	82

DAFTAR SINGKATAN

ACC-1	: <i>Acyl Coenzym A Oxidase</i>
ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme2</i>
ACO	: <i>Asetil Co-A Oxidase</i>
ACRP30	: <i>Adipocyte Complement-Related Protein.</i>
ACS	: <i>Acute Coronary Syndrome</i>
AdipoR1/ adipoR2	: <i>Adiponectin Receptor 1 / 2</i>
AF	: <i>Atrial Fibrillation.</i>
ALI	: <i>Acute Lung Injury</i>
ALT	: <i>Alanin Aminotransferase.</i>
AMPK	: <i>Adenosine Monophosphate-Protein Kinase.</i>
APACHE	: <i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II.</i>
APPL1	: <i>Adaptor Pprotein, Phosphotyrosine Interaction, PH Domain And Leucine Zipper Containing-1.</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome.</i>
BAR	: <i>Bin1-Amphiphysin-Rvs167.</i>
BMI	: <i>Body Mass Index.</i>
C/EBP α	: <i>CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha.</i>
CAD	: <i>Coronary Artery Disease.</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate.</i>
CDC	: <i>Center Of Disease Control.</i>
CHF	: <i>Congestive Heart Failure.</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase -2.</i>
CRP	: <i>C-Reactive Oxygen Species.</i>
CSS	: <i>Cytokine Storm Syndrome.</i>
CVA	: <i>Cerebrovascular Accident.</i>
CXCR	: <i>C-X-C Receptor Type 4.</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation.</i>
DsbA-L	: <i>Disulfide-Bond An Oxyreductase-Like Protein.</i>
eNOS	: <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase.</i>
Ero1-La	: <i>ER Oxydoreductase 1-La.</i>
ERp44	: <i>Endoplasmic Reticulum Protein 44.</i>
FABP	: <i>Fatty Acid Binding Protein.</i>
FATP4	: <i>Fatty Acid Transporter Protein 4.</i>
FFAs	: <i>Free Fatty Acids.</i>
G6Pase	: <i>Glucose-6-Phosphatase.</i>
GGO	: <i>Ground Glass Opacification.</i>
GPCR	: <i>G-Protein Coupled Receptors.</i>
GPx-1	: <i>Glutathione Peroxidase-1.</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein.</i>
HMGB1	: <i>High Mobility Group Box 1.</i>
HMM	: <i>High Molecular Mass.</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule.</i>
IFN- γ	: <i>Interferon Gamma.</i>
IgM / G	: <i>Immunoglobulin M / G.</i>
IKK	: <i>Inhibitor Of NF-Kappab Kinase.</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6.</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase.</i>

IRS1/2	: <i>Insulin Receptor Substrate 1/2.</i>
JAK	: <i>Janus Kinase.</i>
JNK	: <i>C-Jun N-Terminal Kinase.</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase.</i>
LiFs	: <i>Lipofibroblas.</i>
LKB1	: <i>Liver Kinase-B1.</i>
LMW	: <i>Low Molecular Weight.</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1.</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome.</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinases.</i>
MMW	: <i>Middle Molecular Weight.</i>
NAAT	: <i>Nucleic Acid Amplification Test.</i>
NAFLD	: <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.</i>
NFkB	: <i>Nuclear Factor-Kappa B.</i>
NO	: <i>Nitric Oxide.</i>
p38 MAPK	: <i>P38 Mitogen Activated Protein Kinase.</i>
PAD	: <i>Peripheral Artery Disease.</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1.</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction.</i>
PEPCK	: <i>Phosphoenolpyruvate Carboxykinase.</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PH	: <i>Pleckstrin Homolgy</i>
PI3K	: <i>Fosfatidylinositol 3-Kinase</i>
PKA	: <i>Protein Kinase A.</i>
PKCz	: <i>Protein Kinase-Czeta.</i>
PP1A / PP 1B	: <i>Poliprotein 1a / 1b.</i>
PPAR- α	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha.</i>
PPAR γ	: <i>Peroxisome Proliferator Activator Receptor Gamma.</i>
PTB	: <i>Phosphotyrosine Binding.</i>
PTEN	: <i>Phosphatase And Tensin Homolog Deletion 10.</i>
RAAS	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone-System.</i>
Rab5 GTPase	: <i>Rab5 Guanosine Triphosphatase.</i>
RBD	: <i>Receptor Binding Domain.</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid.</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Stress.</i>
RT-PCR	: <i>Real Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction.</i>
S1P	: <i>Sphingosine -1-Phosphate.</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SMC	: <i>Smooth Muscle Cell.</i>
SREBP-1c	: <i>Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c.</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer And Activator Of Transcription 3</i>
sVEGFR-1	: <i>Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1.</i>
T2DM	: <i>Type 2 Diabetes Mellitus.</i>
TF	: <i>Tissue Factor.</i>
TFCA	: <i>Thin Cap Fibroatheroma.</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases.</i>
TLR-4	: <i>Toll Like Receptor 4.</i>
TNF-RII	: <i>Tumor Necrosis Factor Receptor II.</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alfa.</i>
TZDs	: <i>Thiazolidinediones.</i>

UCP	: <i>Uncoupling Proteins.</i>
USG	: <i>Ultrasonography.</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule.</i>
VE-cadherin	: <i>Vascular Endothelial Cadherin.</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor.</i>
vWF	: <i>vonWillebrand.</i>
WAT	: <i>White Adipose Tissue.</i>
WHO	: <i>World Health Organization.</i>