

## HUBUNGAN PENYAKIT KOMORBID DAN FAKTOR PROGNOSTIK DENGAN MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19 CRITICAL ILL BULAN JUNI - DESEMBER 2021 DI RUANG INTENSIVE CARE UNIT RSUP PROF. DR. I.G.N.G. NGOERAH DENPASAR

Ni Wayan Eka Satyawati<sup>1</sup>, Putu Andrika<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar, Bali, Indonesia

<sup>2</sup>Staf Divisi Pulmonologi dan Penyakit Kritis, Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar, Bali, Indonesia

### ABSTRACT

**Background :** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV2). The spread of COVID-19 occurs globally and designated as a pandemic with clinical manifestations of COVID-19 mainly affect the respiratory system. COVID-19 there is often an increase in inflammatory response, thrombosis, coagulopathy, and the presence of comorbid chronic diseases which is associated with increased degree of disease severity, morbidity and mortality. In this study, aimed that there will be a relationship between the presence of comorbid diseases (Diabetes Mellitus, hypertension, and chronic kidney disease) as well as prognostic factors (platelet levels, neutrophil lymphocyte ratio (NLR), procalcitonin and D-dimer) with mortality in critically ill COVID-19 patients in the Intensive Care Unit (ICU) Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Hospital Denpasar.

**Methods :** This research is an analytical study with a retrospective approach using secondary data from medical records with a purposive sampling method. The population was all medical record data for critically ill COVID-19 patients in the ICU Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Hospital Denpasar period June - December 2021 as many as 397 patients. The analysis performed was univariate and bivariate analysis with the Chi-Square statistical test using the SPSS 26.0 application for windows.

**Results :** In this study, based on data from patients critical ill period June - December 2021 were treated in the ICU Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Hospital Denpasar obtained that the predominant age was 45-59 years for 214 patients (53.9%), with a mortality rate of 133 patients (50.6%). The gender factor was more in males, 229 patients (57.7%) with a mortality rate of 154 patients (58.6%) The bivariate test results found no significant relationship between age and mortality and between gender and mortality in critically ill COVID-19 patients, with a p-value of 0.148 and 0.62. In the comorbid factor data, more patients with hypertension were found, namely 154 patients (38.8%), while type II DM was 141 patients (35.5%) and chronic kidney disease 84 patients (21.2%). Based on the results of the bivariate test, there was no significant association with mortality in critically ill COVID-19 patients with comorbid factors, with p-values of 0.31 and 0.67, respectively. Whereas in the comorbid factors of chronic kidney disease, the results of bivariate tests found a significant relationship with mortality in critically ill COVID-19 patients, p-value 0.03. In terms of platelet levels, there

were more platelets with normal platelet levels, namely 308 patients (77.6%) with bivariate test results, there was no significant relationship with mortality in critically ill COVID-19 patients, p-value 0.23. The factor of NLR levels was higher with an increase in NLR in 365 patients (91.9%), procalcitonin levels was higher with increased procalcitonin in 283 patients (71.3%), D-dimer levels with increased D-dimer levels in 370 patients (93.2%), with the results of bivariate tests there is a significant relationship with mortality in critically ill COVID-19 patients, p-value 0.001 for NLR, p-value 0.000 for procalcitonin and p-value 0.013 for D-dimer.

**Conclusion :** In this study it was found that the age and gender factors did not have a significant relationship with mortality in critically ill COVID-19 patients who were treated in the June-December 2021 period at Prof. Dr. IGNG Ngoerah Denpasar. While the comorbid factors studied were mostly hypertension, followed by type II DM and chronic kidney disease. However, comorbid chronic kidney disease has a significant relationship with mortality in critically ill COVID-19 patients. As for the levels of routine investigations carried out in patients with COVID-19, they are a complete blood count (in this study including NLR and platelet values) as well as procalcitonin and D-dimer levels. In this study it was found that elevated NLR, procalcitonin and D-dimer levels had a significant relationship with mortality in critically ill COVID-19 patients.

**Keyword :** COVID-19 critical ill, comorbid, D-Dimer, procalcitonin

### Correspondence :

Ni Wayan Eka Satyawati<sup>1</sup>, Putu Andrika<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Program Studi Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar, Bali, Indonesia  
 Email :ekasatyawati@gmail.com  
 Ph : 0852 7647 0874

### How to cite this article :

HUBUNGAN PENYAKIT KOMORBID DAN FAKTOR PROGNOSTIK DENGAN MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19 CRITICAL ILL BULAN JUNI - DESEMBER 2021

## ABSTRAK

**Latar Belakang :** *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit infeksi akibat *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV2). Penyebaran COVID-19 terjadi global dan ditetapkan sebagai pandemi dengan manifestasi klinis COVID-19 terutama mengenai sistem respirasi, namun pada COVID-19 seringkali terjadi peningkatan respon inflamasi, trombosis, koagulopati serta adanya komorbid penyakit kronis yang dikaitkan dengan peningkatan derajat keparahan penyakit, morbiditas maupun mortalitas pada COVID-19. Pada penelitian ini diharapkan mendapatkan hubungan antara adanya penyakit komorbid (diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit ginjal kronis) serta faktor prognostik (kadar trombosit, neutrofil limfosit rasio (NLR), procalcitonin dan D-dimer) dengan mortalitas pada pasien COVID-19 critical ill yang mendapat perawatan di ruang Intensive Care Unit (ICU) RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar.

**Metode :** Penelitian ini merupakan studi analitik dengan pendekatan retrospektif menggunakan data sekunder rekam medis dengan metode sampling purposive. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh data rekam medis pasien COVID-19 critical ill yang dirawat di ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada periode bulan Juni - Desember 2021 sebanyak 397 pasien. Analisis yang dilakukan adalah analisis univariat dan bivariat dengan uji statistik Chi-Square menggunakan aplikasi SPSS 26.0 for windows.

**Hasil:** Pada penelitian ini, berdasarkan data pasien yang terkonfirmasi COVID-19 critical ill periode bulan Juni - Desember tahun 2021 yang dirawat di ruang ICU RSUP Prof. DR. I.G.N.G Ngoerah Denpasar diperoleh data usia dominan adalah 45 - 59 tahun sebanyak 214 pasien (53.9 %), dengan angka mortalitas 133 pasien ( 50,6 %), pada faktor jenis kelamin lebih banyak pada laki-laki 229 pasien (57.7 %) dengan angka mortalitas 154 pasien (58.6 %) berdasarkan hasil uji bivariat ditemukan tidak ada hubungan

yang signifikan antara usia dan mortalitas pasien COVID-19 critical ill, dengan nilai p-value 0.148. dan tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dan mortalitas pasien COVID-19 critical ill, dan nilai p-value 0.62. Pada data faktor komorbid lebih banyak ditemukan pasien dengan penyakit hipertensi yaitu sebanyak 154 pasien (38.8 %), sedangkan DM tipe II sebanyak 141 pasien (35.5 %) dan penyakit ginjal kronis 84 pasien (21.2 %). Pada faktor komorbid baik DM tipe II dan hipertensi berdasarkan hasil uji bivariat ditemukan tidak ada hubungan yang signifikan dengan mortalitas pada pasien COVID-19 critical ill, dengan nilai p-value masing-masing 0.31 dan 0.67. Sedangkan pada faktor komorbid penyakit ginjal kronis dengan hasil uji bivariat ditemukan ada hubungan yang signifikan dengan mortalitas pada pasien COVID-19 critical ill, p-value 0.03. Pada faktor kadar trombosit lebih banyak dengan kadar trombosit yang normal yaitu 308 pasien (77.6 %) dengan hasil uji bivariat tidak ada hubungan yang signifikan dengan mortalitas pada pasien COVID-19 critical ill, p-value 0.23. Pada faktor kadar NLR lebih banyak dengan peningkatan NLR sebanyak 365 pasien (91.9 %), faktor kadar procalcitonin lebih banyak dengan procalcitonin yang meningkat sebanyak 283 pasien (71,3 %), kadar D-dimer lebih banyak dengan kadar D-dimer meningkat sebanyak 370 pasien (93.2 %). Dimana masing masing dengan hasil uji bivariat ada hubungan yang signifikan NLR dengan mortalitas, prokalsitonin dengan mortalitas, dan D-dimer dengan mortalitas pada pasien COVID-19 critical ill, masing-masing p-value 0.001, p-value 0.000, dan p-value 0.013

**Kesimpulan:** Pada penelitian ini ditemukan bahwa faktor usia dan jenis kelamin tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 critical ill yang dirawat pada periode Juni-Desember tahun 2021 di RSUP Prof. DR. IGNG Ngoerah Denpasar. Sedangkan faktor komorbid yang diteliti paling banyak dengan kondisi hipertensi diikuti dengan DM tipe II, dan penyakit ginjal kronis. Namun penyakit komorbid penyakit

ginjal kronis yang memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas pada pasien COVID-19 critical ill. Untuk kadar pemeriksaan penunjang yang rutin dikerjakan pada penderita COVID-19 adalah pemeriksaan darah lengkap (pada penelitian ini mencakup nilai NLR dan trombosit) serta kadar procalcitonin dan D-dimer. Pada penelitian ini ditemukan bahwa kadar NLR, procalcitonin dan D-dimer yang meningkat memiliki hubungan yang signifikan terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 critical ill.

**Kata Kunci: COVID-19 critical ill, komorbid, D-Dimer, prokalsitonin**

## PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan karena infeksi oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2). Pada tanggal 11 Maret 2020, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi di seluruh dunia dengan penyebaran virus Corona menyebar dengan cepat dan banyak negara yang melaporkan kasus positif COVID-19. Penderita yang terinfeksi virus akan mengalami penyakit pernapasan ringan hingga sedang dan sembuh tanpa memerlukan perawatan khusus. Namun, beberapa akan menjadi sakit parah dan memerlukan perhatian medis. Penderita yang lebih tua dan mereka yang memiliki kondisi medis penyakit dasar seperti penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, penyakit pernapasan kronis, atau kanker lebih mungkin berkembang menjadi penyakit serius.<sup>1</sup>

Data yang dilaporkan oleh World Health Organization (WHO) secara global pada tanggal 31 Mei 2023, angka kejadian COVID-19 di seluruh dunia mencapai 767.364.883 kasus dan angka kematian mencapai 6.938.353 kasus. Sedangkan data WHO di Indonesia sampai dengan 31 Mei 2023 memiliki jumlah kasus positif COVID-19 yang mencapai 6.807.085 kasus dan angka kematian mencapai 161.762 kasus. Dan sampai dengan 16 Januari 2023 sebanyak 444.303.130 vaksinasi sudah

diberikan.<sup>2</sup> Berdasarkan data yang dilaporkan, Provinsi Bali mencatat jumlah kasus positif COVID-19 hingga 6 Juni 2023 sebanyak 173.708 kasus dan angka kematian sebanyak 4908 kasus.<sup>3</sup>

Menurut penelitian Styawan (2020), hasil analisis kasus positif COVID-19 di Indonesia lebih banyak pada individu berusia muda yaitu usia 31-35 tahun dengan presentase sebanyak 31% dan hasil analisis pada kelompok usia dengan angka kematian terbanyak didapatkan pada individu lanjut usia berusia diatas 60 tahun. Pada beberapa kasus positif di Indonesia berdasarkan jenis kelamin didapatkan laki-laki lebih rentan terinfeksi COVID-19 daripada perempuan yaitu 58,5% berbanding 41,4%.<sup>4</sup> Penelitian lainnya menurut Destyla (2021), berdasarkan hasil analisis karakteristik 110 pasien Covid-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan Sumatera Utara ditemukan nilai rata-rata D-dimer pada penderita COVID-19 derajat sedang 624 ng/mL, derajat berat 1750 ng/mL dan derajat kritis 1435 ng/mL.<sup>5</sup> Penelitian berdasarkan faktor komorbid sesuai dengan penelitian Karyono (2020), didapatkan data komorbiditas pasien COVID-19 ada tiga penyakit terbanyak yakni hipertensi (52,1%), diabetes mellitus (33,6%) dan penyakit kardiovaskular (33,6%). Selain itu, beberapa penyakit komorbid yang tercatat pada pasien COVID-19 yakni PPOK, penyakit ginjal, asma, kanker, tuberkulosis, penyakit hati dan penyakit gangguan imun.<sup>6</sup> Begitu pula pada penelitian Nurasyiah dkk (2020) dengan analisis deskriptif kuantitatif dari sebanyak 81 sample rekam medis RSUD Koja, menunjukkan bahwa kasus terkonfirmasi COVID-19 yang mengalami mortalitas tertinggi terjadi pada kelompok usia  $\geq$  60 tahun sebanyak 44 %.<sup>7</sup>

Pada penelitian meta analisis Zong dkk (2020) dari 24 studi melibatkan 5637 pasien, sebagian besar dari 17 studi menyatakan adanya hubungan antara trombositopenia dengan COVID-19 yang lebih parah dan kematian yang lebih tinggi. Namun meskipun frekuensi trombositopenia di seluruh studi termasuk tidak

konsisten, dengan rentang yang luas dari 0% sampai 36,5%. Hasil analisis subkelompok dengan nilai batas 150, 125, dan  $100 \times 10^9/L$  untuk trombositopenia adalah 28,7% (95% CI, 15,6%–43,9%), 17,3% (95% CI, 14,9%–19,9%), dan 3,1% (95% CI, 0,4%–8,4%). Beberapa mekanisme yang mungkin terlibat dalam fluktuasi jumlah trombosit selama proses patofisiologi penyakit virus COVID-19 adalah infeksi sistemik yang ditandai dengan hiperinflamasi dan hiperkoagulasi pada pasien dengan penyakit parah. Oleh karena itu, trombositopenia pada COVID-19 dapat dijelaskan dengan konsumsi trombosit yang ireversibel selama pelaksanaan fungsi modulasi prokoagulan dan imun. Adanya infeksi virus menyebabkan megakariosit dapat meningkatkan apoptosisnya dan menurunkan maturasi.<sup>8</sup>

Pada penelitian cross-sectional dari Toori, dkk (2021) yang melibatkan 720 pasien COVID-19 dirawat di Rumah Sakit KRL Islamabad periode April 2020 hingga Agustus 2020 diperoleh gambaran usia rata-rata pasien adalah  $40 \pm 12,4$  tahun dengan 96% adalah laki-laki dan sebagian besar (76,5%) tidak bergejala, dan demam merupakan gejala yang paling umum dan diabetes melitus sebagai komorbid yang paling sering. Diperoleh rerata NLR  $2,5 \pm 2,78$  berdasarkan hasil pencatatan saat masuk dan secara serial. Hubungan yang signifikan ditemukan antara NLR dan tingkat keparahan penyakit serta kematian. Perbedaan rata-rata NLR di antara kategori keparahan penyakit juga signifikan. Hasilnya sesuai dengan penelitian di seluruh dunia dan NLR adalah penanda keparahan dan kematian penyakit yang murah dan mudah didapat.<sup>9</sup>

Procalcitonin serum telah menjadi biomarker prognostik yang muncul dari perkembangan penyakit pada pasien dengan COVID-19. Pada penelitian retrospektif dari Tve dkk (2022) yang menilai tentang hubungan dari nilai optimal prokalsitonin serum dengan hasil klinis, terutama untuk ventilasi mekanis dan semua penyebab kematian di antara pasien

COVID-19 sedang hingga berat di Malaysia, berdasarkan data 319 pasien COVID-19 sedang hingga berat yang dirawat di Rumah Sakit Rujukan Nasional pada Desember 2020. Nilai titik potong optimal untuk prokalsitonin dibedakan dalam dua tingkatan, yang pertama melibatkan 276 pasien yang diukur prokalsitonin dalam waktu 5 hari setelah masuk sedangkan tingkatan yang kedua melibatkan 237 pasien yang diukur prokalsitonin dalam waktu 3 hari setelah masuk. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar prokalsitonin 0,2 ng/mL adalah titik potong optimal untuk prognosis terutama untuk hasil kematian dan kebutuhan ventilasi mekanis, dan durasi ventilasi mekanis yang lebih lama. Pasien dengan prokalsitonin  $\geq 0,2$  ng/mL dikaitkan dengan peluang yang lebih tinggi secara signifikan pada semua hasil yang diselidiki dengan kemungkinan yang lebih tinggi pada semua penyebab kematian (OR: 4,629, 95% CI 1,387–15,449,  $p = 0,0127$ ) dan ventilasi non-invasif (OR: 2,667, 95% CI 1,039–6,847,  $p = 0,0415$ ). Selain itu, pasien dengan prokalsitonin yang lebih tinggi dikaitkan dengan ventilasi mekanis yang lebih lama secara signifikan ( $p = 0,0213$ ). Namun tidak ada hubungan antara tingkat prokalsitonin yang lebih tinggi dan kebutuhan akan ventilasi mekanik (OR: 2.010, 95% CI 0.828–4.878,  $p = 0.1229$ ).<sup>10</sup>

Pada penelitian dari Hannah dkk (2022), dari 97 pasien yang memenuhi kriteria penelitian dengan median D-dimer saat masuk untuk semua pasien 2.35 ug/mL dan median puncak D-dimer 2.74 ug/mL. Dalam penelitian ini pasien yang membutuhkan intubasi memiliki D-dimer masuk yang lebih tinggi (3.79 ug/mL vs 1.62 ug/mL). Peningkatan kadar D-dimer telah muncul sebagai temuan yang konsisten pada pasien COVID-19 derajat berat. Secara umum bahwa pasien COVID-19 mengalami keadaan hiperkoagulabilitas dan peningkatan kadar D-dimer sebagai respons terhadap fenomena protrombotik. Dalam penelitian ini dikatakan bahwa nilai D-dimer berkorelasi dengan angka kematian yang konsisten dengan temuan pada penelitian internasional lainnya.<sup>11</sup>

Berdasarkan berbagai data penelitian tersebut, maka peneliti akan melaksanakan penelitian secara retrospektif mengenai hubungan antara usia dan jenis kelamin, adanya penyakit komorbid meliputi DM tipe II, hipertensi, penyakit ginjal kronis serta berdasarkan data pemeriksaan penunjang yaitu kadar trombosit, NLR, procalsitonin dan kadar D-dimer dengan hasil luaran klinis pada pasien dengan COVID-19 critical ill sesuai data bulan Juni-Desember 2021 di ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar.

## METODE

Penelitian ini adalah studi analitik dengan pendekatan retrospektif yang menggunakan metode sampling purposive yang dilakukan terhadap rekam medis yang bertujuan mencari hubungan antara karakteristik, usia, jenis kelamin, penyakit komorbid diantaranya DM tipe II, hipertensi, penyakit ginjal kronis dan data pemeriksaan penunjang yaitu kadar trombosit, NLR, procalsitonin dan kadar D-dimer dengan mortalitas pada pasien COVID-19 critical ill RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar.

Populasi penelitian ini adalah seluruh data rekam medis pasien COVID-19 critical ill yang dirawat di ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada periode bulan Juni - Desember 2021. Sampel penelitian diperoleh dari catatan data rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 critical ill yang mencantumkan usia, jenis kelamin, riwayat penyakit komorbid meliputi DM tipe II, hipertensi dan penyakit ginjal kronis, data pemeriksaan penunjang meliputi kadar trombosit, NLR, procalsitonin dan kadar D-dimer. Pada penelitian ini digunakan batasan nilai NLR normal yaitu  $< 3.13$ , kadar D-dimer normal  $< 0,5$  g/ml, dan kadar procalsitonin normal  $< 0.15$  ng/mL. Adapun jumlah pasien COVID-19 critical ill yang rawat inap di ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni- Desember 2021 adalah sebanyak 397 pasien.

## HASIL PENELITIAN

Berdasarkan data yang telah terkumpul dan tercatat pada rekam medis pasien yaitu karakteristik usia, jenis kelamin, riwayat penyakit komorbid meliputi DM tipe II, hipertensi, penyakit ginjal kronis, faktor prognostik berdasarkan data pemeriksaan penunjang meliputi kadar trombosit, NLR, procalsitonin dan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 *critical ill* akan disusun pada bentuk tabel distribusi frekuensi dan presentase dengan melakukan analisis *univariate*, dan *bivariate*. Variabel *dependent* (terikat) pada penelitian ini adalah kejadian mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* sedangkan variabel *independent* (bebas) adalah usia, jenis kelamin, riwayat penyakit

komorbid (DM tipe II, hipertensi, penyakit ginjal kronis) hasil pemeriksaan penunjang (kadar trombosit, NLR, procalsitonin dan kadar D-dimer).

Pada penelitian ini, dilakukan analisis *univariate* pada variabel usia, jenis kelamin, riwayat penyakit komorbid (DM tipe II, hipertensi, penyakit ginjal kronis), pemeriksaan penunjang (kadar trombosit, NLR, procalsitonin dan kadar D-dimer) untuk mengetahui presentase jumlah masing-masing variabel. Selanjutnya dilakukan analisis *bivariate* dengan menggunakan uji *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan antara variabel *independent* dan *dependent* sehingga dapat diketahui variabel *independent* mana yang paling besar pengaruhnya terhadap variabel *dependent*.

Berikut merupakan hasil analisis *univariate* distribusi frekuensi variabel *independent* pasien terkonfirmasi COVID-19 *critical ill* berdasarkan usia, jenis kelamin riwayat penyakit komorbid (DM tipe II, hipertensi, penyakit ginjal kronis) kadar trombosit, NLR, procalsitonin dan kadar D-dimer, serta luaran klinis terkait mortalitas pada pasien yang rawat inap diruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar dapat dilihat pada tabel dibawah berikut.

**Tabel 1. Karakteristik Pasien COVID-19 *Critical Ill* Berdasarkan Usia Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Usia	Frekuensi	Presentase (%)
45 - 59 Tahun	214	53.9
60 - 74 Tahun	136	34.3
75 - 90 Tahun	47	11.8
Total	397	100

**Tabel 2. Karakteristik Pasien COVID-19 *Critical Ill* Berdasarkan Jenis Kelamin Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Jenis Kelamin	Frekuensi	Presentase (%)
Laki-laki	229	57.7
Perempuan	168	42.3
Total	397	100

Pada tabel 1 diatas dapat disimpulkan usia yang paling dominan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 *critical ill* pada penelitian ini adalah usia 45 - 59 tahun sebanyak 214 pasien (53.9 %), pada usia 60 - 74 tahun tahun sebanyak 136 pasien (34.3 %), dan usia 75 - 90 tahun tahun

sebanyak 47 pasien (11.8 %). Dan pada tabel 2 dapat disimpulkan jenis kelamin yang paling dominan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 *critical ill* pada penelitian ini adalah laki-laki sebanyak 229 pasien (57.7 %) sedangkan perempuan sebanyak 168 pasien (42.3 %).

**Tabel 3. Perbandingan Penyakit Komorbid DM tipe II dengan Tanpa Komorbid DM tipe II pada Pasien COVID-19 *Critical Ill* Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Komorbid	Frekuensi	Presentase (%)
DM tipe II	141	35.5
Tanpa DM Tipe II	256	64.5
Total	397	100

**Tabel 4. Perbandingan Penyakit Komorbid hipertensi dengan Tanpa Komorbid Hipertensi pada Pasien COVID-19 *Critical Ill* Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Komorbid	Frekuensi	Presentase (%)
Hipertensi	154	38.8
Tanpa hipertensi	243	61.2
Total	397	100

**Tabel 5. Perbandingan Komorbid Penyakit Ginjal Kronis dengan Tanpa Komorbid Penyakit Ginjal Kronis pada Pasien COVID-19 *Critical Ill* Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Komorbid	Frekuensi	Presentase (%)
Penyakit ginjal kronis	84	21.2

Tanpa penyakit ginjal kronis	313	78.8
Total	397	100

Berdasarkan tabel data komorbid diatas, jumlah pasien COVID-19 *critical ill* tanpa komorbid DM tipe II lebih dominan dibandingkan dengan komorbid DM tipe II yaitu sebanyak 256 pasien (64.5 %) dan pasien COVID-19 *critical ill* dengan komorbid DM tipe II yaitu sebanyak 141 pasien (35.5%), sedangkan jumlah pasien COVID-19 *critical ill* tanpa komorbid hipertensi lebih dominan dibandingkan dengan komorbid hipertensi yaitu sebanyak 243 pasien (61.2 %)

dan pasien COVID-19 *critical ill* dengan komorbid hipertensi yaitu sebanyak 154 pasien (38.8 %). Dan berdasarkan tabel diatas, jumlah pasien COVID-19 *critical ill* tanpa komorbid penyakit ginjal kronis lebih dominan dibandingkan dengan komorbid penyakit ginjal kronis yaitu sebanyak 313 pasien (78.8%) dan pasien COVID-19 *critical ill* dengan komorbid penyakit ginjal kronis yaitu sebanyak 84 pasien (21.2%).

**Tabel 6. Karakteristik Kadar Trombosit Pasien COVID-19 *Critical Ill* Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Kadar trombosit	Frekuensi	Presentase (%)
Trombositopenia	58	14.6
Normal	308	77.6
Trombositosis	31	7.8
Total	397	100

**Tabel 7. Karakteristik kadar NLR Pasien COVID-19 *Critical Ill* Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Kadar NLR	Frekuensi	Presentase (%)
Normal	32	8.1
Meningkat	365	91.9
Total	397	100

**Tabel 8. Karakteristik kadar Procalcitonin Pasien COVID-19 *Critical Ill* Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Kadar Procalcitonin	Frekuensi	Presentase (%)
Normal	114	28.7
Meningkat	283	71.3
Total	397	100

**Tabel 9. Karakteristik kadar D-dimer Pasien COVID-19 *Critical Ill* Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Kadar D-dimer	Frekuensi	Presentase (%)
Normal	27	6.8
Meningkat	370	93.2
Total	397	100

Pada tabel diatas dapat disimpulkan kadar trombosit rendah (trombositopenia) ditemukan sebanyak 58 pasien (14,6 %), kadar trombosit yang meningkat (trombositosis) ditemukan pada 31 pasien (7.8 %) dan pada data penelitian ini diperoleh data kadar trombosit yang dominan adalah dengan rentang yang normal sebanyak 308 pasien (77.6 %) pada pasien terkonfirmasi COVID-19 *critical ill*. Data pada tabel 7 untuk kadar NLR pada pasien dengan COVID-19

*critical ill* dominan mengalami peningkatan yaitu sebanyak 365 pasien (91.9 %). Sedangkan pada tabel 8 diatas dapat disimpulkan kadar prolactinonin pada pasien dengan COVID-19 *critical ill* dominan mengalami peningkatan yaitu sebanyak 283 pasien (71.3 %). Dan hasil penelitian pada tabel 9 dapat disimpulkan kadar D-dimer pada pasien dengan COVID-19 *critical ill* dominan mengalami peningkatan yaitu sebanyak 370 pasien (93.2 %).

**Tabel 10. Presentase Luaran Klinis pada Pasien COVID-19 *Critical Ill* Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Luaran klinis	Frekuensi	Presentase (%)
Meninggal	263	66.2
Hidup	134	33.8
Total	397	100

Berdasarkan tabel diatas, persentase luaran klinis yang paling banyak adalah pasien yang meninggal karena COVID-19 *critical ill* sebanyak 263 pasien (66.2 %) dan presentase yang hidup sebanyak 134 pasien (33.8 %).

Analisis *bivariate* adalah analisis yang menentukan dua variabel. Pada penelitian ini, analisis *bivariate* digunakan untuk mengetahui

hubungan antara dua variabel yaitu variabel bebas dan variabel terikat. Pada penelitian ini analisis *bivariate* dilakukan dengan uji *Chi-Square* menggunakan perangkat komputer *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 for Windows* dan akan dipaparkan dalam bentuk tabel dibawah.

**Tabel 11. Hubungan antara Usia dengan Mortalitas pada Pasien COVID-19 *Critical Ill* Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Usia	Frekuensi Hidup	Frekuensi Meninggal	Presentase Meninggal (%)	<i>p value</i>
45 - 59 Tahun	81	133	50.6	0.148
60 - 74 Tahun	41	95	36.1	0.148
75 - 90 Tahun	12	35	13.3	0.148
TOTAL	134	263	100	0.148

\*Uji *Chi-Square*

**Tabel 12. Hubungan antara Jenis Kelamin dengan Mortalitas pada Pasien COVID-19 *Critical Ill* Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Jenis Kelamin	Frekuensi Hidup	Frekuensi Meninggal	Presentase Meninggal (%)	<i>p value</i>
Laki-laki	75	154	58.6	0.622
Perempuan	59	109	41.4	0.622
Total	134	263	100	0.622

\*Uji *Chi-Square*



Berdasarkan data pada tabel 11 diatas, didapatkan hasil *p-value* 0.148 lebih dari  $\alpha = 0.05$ , maka secara statistik menunjukkan tidak ada hubungan antara usia pasien dengan mortalitas pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni-Desember 2021. Begitu pula berdasarkan data pada tabel 12, didapatkan hasil *p-value* 0.622 lebih dari  $\alpha = 0.05$ , maka secara statistik menunjukkan tidak ada hubungan

signifikan antara jenis kelamin dengan luaran hasil klinis pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni – Desember 2021. Analisis *bivariate* hubungan komorbid DM tipe II dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang ICU RSUP. Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar dapat dilihat pada tabel dibawah berikut.

**Tabel 13. Hubungan antara Komorbid DM tipe II dengan Mortalitas pada Pasien COVID-19 Critical Ill Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Penyakit Komorbid	Frekuensi Hidup	Frekuensi Meninggal	Presentase Meninggal (%)	<i>p value</i>
DM tipe II	43	98	37.3	0.308
Tanpa DM tipe II	91	165	62.7	0.308
Total	134	263	100	0.308

\*Uji *Chi-Square*

**Tabel 14. Hubungan antara Komorbid Hipertensi dengan Mortalitas pada Pasien COVID-19 Critical Ill Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Penyakit Komorbid	Frekuensi Hidup	Frekuensi Meninggal	Presentase Meninggal (%)	<i>p value</i>
Hipertensi	50	104	39.5	0.666
Tanpa hipertensi	84	159	65.4	0.666
Total	134	263	100	0.666

\*Uji *Chi-Square*

**Tabel 15. Hubungan antara Komorbid Penyakit Ginjal Kronis dengan Mortalitas pada Pasien COVID-19 Critical Ill Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Penyakit Komorbid	Frekuensi Hidup	Frekuensi Meninggal	Presentase Meninggal (%)	<i>p value</i>
Penyakit ginjal kronis	20	64	24.3	0.03
Tanpa Penyakit ginjal kronis	114	199	75.7	0.03
Total	134	263	100	0.03

\*Uji *Chi-Square*

Berdasarkan data pada tabel 13 diatas, didapatkan hasil *p-value* 0.308 dimana lebih dari  $\alpha = 0.05$ , maka secara statistik menunjukkan

tidak ada hubungan signifikan antara komorbid DM tipe II dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang ICU RSUP Prof.

Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni-Desember 2021. Analisis *bivariate* hubungan komorbid hipertensi dengan luaran klinis pada pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang ICU RSUP. Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar berdasarkan data tabel 14 didapatkan hasil *p-value* 0.666 dimana lebih dari  $\alpha = 0.05$ , maka secara statistik menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara komorbid hipertensi dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni-Desember 2021. Sedangkan analisis *bivariate* hubungan komorbid penyakit ginjal kronis dengan luaran klinis pada pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang ICU

RSUP. Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada tabel 15, didapatkan hasil *p-value* 0,03 dimana kurang dari  $\alpha = 0.05$ , maka secara statistik menunjukkan ada hubungan signifikan antara komorbid penyakit ginjal kronis dengan peningkatan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni-Desember 2021.

Analisis *bivariate* hubungan faktor prognostik (kadar trombosit, NLR, prokalsitonin dan D-dimer) dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang ICU RSUP. Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar dapat dilihat pada tabel dibawah berikut.

**Tabel 16. Hubungan antara kadar trombosit dengan Mortalitas pada Pasien COVID-19 Critical Ill Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Kadar trombosit	Frekuensi Hidup	Frekuensi Meninggal	Presentase Meninggal (%)	<i>p value</i>
Trombositopenia	14	44	16.7	0.226
Normal	108	200	76.0	0.226
Trombositosis	12	19	7.3	0.226
Total	134	263	100	0.226

\*Uji *Chi-Square*

**Tabel 17. Hubungan antara kadar NLR dengan Mortalitas pada Pasien COVID-19 Critical Ill Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Kadar NLR	Frekuensi Hidup	Frekuensi Meninggal	Presentase Meninggal (%)	<i>p value</i>
Normal	19	13	4.9	0.001
Meningkat	115	250	95.1	0.001
Total	134	263	100	0.001

\*Uji *Chi-Square*

**Tabel 18. Hubungan antara Kadar Prokalsitonin dengan Mortalitas Pada Pasien COVID-19 Critical Ill Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Kadar Prokalsitonin	Frekuensi Hidup	Frekuensi Meninggal	Presentase Meninggal (%)	<i>p value</i>
Normal	56	58	22.1	0.000
Meningkat	78	205	77.9	0.000
Total	134	263	100	0.000

\*Uji *Chi-Square*

**Tabel 19. Hubungan Antara Kadar D-dimer dengan Luaran Hasil klinis pada Pasien COVID-19 *Critical Ill* Rawat Inap di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar**

Kadar D-dimer	Frekuensi Hidup	Frekuensi Meninggal	Presentase Meninggal (%)	<i>p value</i>
Normal	15	12	6.9	0.013
Meningkat	119	251	93.1	0.013
Total	134	263	100	0.013

\* Uji *Chi-Square*

Berdasarkan data pada tabel 16 diatas, didapatkan hasil *p-value* 0.226 dimana lebih dari  $\alpha = 0.05$ , maka secara statistik menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara kadar trombosit dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni-Desember 2021. Analisis *bivariate* hubungan kadar NLR dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang ICU RSUP. Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah didapatkan hasil *p-value* 0.001 dimana kurang dari  $\alpha = 0.05$ , maka secara statistik menunjukkan ada hubungan signifikan antara kadar NLR dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill*. Begitu juga dengan analisis *bivariate* hubungan kadar procalsitonin dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang ICU RSUP. Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar didapatkan hasil *p-value* 0,000 dimana kurang dari  $\alpha = 0.05$ , maka secara statistik menunjukkan ada hubungan signifikan antara kadar prokalsitonin dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill*, dan analisis *bivariate* hubungan kadar D-dimer dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang ICU RSUP. Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar didapatkan hasil *p-value* 0.013 dimana kurang dari  $\alpha = 0.05$ , maka secara statistik menunjukkan ada hubungan signifikan antara kadar D-Dimer dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* di Ruang *Intensive Care Unit* RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni - Desember 2021.

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian berdasarkan usia pada pasien COVID-19 *critical ill* yang rawat inap di ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni-Desember 2021 yang paling dominan adalah usia 45 - 59 tahun sebanyak 214 pasien (53.9 %). Hasil penelitian yang diperoleh sesuai dengan penelitian Destyla, dkk pada tahun 2020 yang menunjukkan usia rata-rata penderita COVID-19 derajat sedang 46 tahun, derajat berat 56 tahun dan derajat kritis 58 tahun.<sup>5</sup> Hal ini disebabkan oleh karena cadangan fungsi homeostasis (keseimbangan tubuh) akan semakin berkurang seiring bertambahnya usia. Homeostasis merupakan prinsip sentral fisiologi yang mencerminkan kemampuan tubuh kita untuk mengatur diri sendiri dan menjaga stabilitas terhadap lingkungan internal dan eksternal yang kurang optimal untuk kelangsungan hidup. Virus SARS-CoV2 masuk ke tubuh kita melalui reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme-2* (ACE2) yang kemudian memicu serangkaian proses respons homeostatis pada tubuh. Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron yang dikenal dengan RAAS adalah sistem homeostatis utama dalam tubuh kita yang melibatkan otak, paru, ginjal, dan hati untuk mengatur keseimbangan elektrolit, tekanan darah, dan volume cairan. Virus SARS-CoV2 yang masuk ke tubuh menyebabkan disregulasi RAAS yang memainkan peran kunci sebagai penyebab kerusakan paru. Sehingga semakin bertambahnya usia menyebabkan posisi lansia dalam kondisi yang tidak mendukung untuk melawan infeksi yang agresif.<sup>12</sup>

Pada penelitian ini dalam uji statistik didapatkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara usia dengan luaran hasil klinis pasien COVID-19 *critical ill* dengan nilai  $p$  sebesar 0.148 ( $p > 0,05$ ). Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Adapa dkk (2022) yang menunjukkan bahwa ada hubungan yang kuat antara usia dan hasil klinis pasien COVID-19. Dalam penelitiannya batas usia untuk memperkirakan kematian ditetapkan dengan menggunakan analisis ROC dan diperoleh nilai cut-off adalah 48 tahun, dengan sensitivitasnya 77,5% dan spesifisitasnya 78,8%. Kelompok usia lebih dari 48 tahun memiliki risiko 13 kali lebih tinggi dibandingkan kelompok usia kurang dari 48 tahun. Studi lebih lanjut dan penelitian tingkat molekuler diperlukan untuk lebih memahami patofisiologi COVID-19 pada kelompok usia yang berbeda. Hasilnya memiliki implikasi penting, seperti mengidentifikasi kelompok usia berisiko tinggi dan merencanakan tindakan pencegahan khusus pada kelompok usia tersebut untuk menurunkan insiden dan kematian.<sup>13</sup>

Hasil penelitian berdasarkan jenis kelamin pada pasien COVID-19 *critical ill* yang rawat inap di ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni-Desember 2021 adalah laki-laki sebanyak 229 pasien (57.7 %). Pada penelitian ini dalam uji statistik tidak didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan luaran hasil klinis pasien COVID-19 *critical ill* dengan nilai  $p$  sebesar 0.622 ( $p > 0,05$ ). Hasil ini sesuai dengan penelitian Styawan (2020), hasil analisis kasus positif COVID-19 di Indonesia berdasarkan jenis kelamin didapatkan laki-laki lebih rentan terinfeksi COVID-19 daripada perempuan yaitu 58,5% berbanding 41,4%.<sup>4</sup> Berdasarkan penelitian dari Statsenko, dkk (2022) dikatakan terdapat perbedaan jenis kelamin pada penyakit menular. Dalam berbagai literatur menunjukkan bahwa penyakit menular dapat mempengaruhi pria dan wanita pada tingkat yang berbeda. Alasan perbedaan jenis kelamin ini terkait dengan status sosial ekonomi,

ketidaksetaraan gender, termasuk paparan pekerjaan dan kesenjangan jenis kelamin dalam respon imun. Wanita lebih cenderung mengalami berbagai inflamasi spesifik dan non-spesifik (misalnya, infeksi saluran pernapasan atas, kondisi mulut dan gigi) dan penyakit autoimun. Terdapat bias jenis kelamin pada COVID-19, terutama pada tahap awal penyakit. Sistem kekebalan tubuh perempuan dilaporkan dua kali lebih kuat dari laki-laki. Sebaliknya, hormon seks pria membuat pria rentan terhadap COVID-19 dan memperburuk prognosis penyakit. Pertama, mereka dianggap mendorong masuknya virus dengan meningkatkan aktivitas reseptor ACE2 sebagai titik masuk untuk virus corona SARS-CoV-2. Kedua, testosteron memberikan efek immunosupresif dan dapat menumpulkan respon antibodi. Kesenjangan jenis kelamin dalam efisiensi respon imun berkorelasi dengan hasil penyakit yaitu kematian akibat COVID-19 dua kali lebih umum pada laki-laki.<sup>14</sup>

Berdasarkan tabel penyakit komorbid pada pasien COVID-19 *critical ill*, paling banyak dijumpai komorbid pasien adalah hipertensi sebanyak 154 pasien (38.8 %), sedangkan DM tipe II 141 pasien (35.5%) dan penyakit ginjal kronis 84 pasien (21.2%). Pada penelitian ini dalam uji statistik didapatkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara penyakit komorbid (DM tipe II dan hipertensi) dengan luaran hasil pasien COVID-19 *critical ill* dengan masing-masing hasil  $p$ -value 0.308 ( $p > 0.05$ ) pada DM tipe II, hasil  $p$ -value 0.666 ( $p > 0.05$ ) pada hipertensi. Namun diperoleh hasil adanya hubungan yang signifikan antara penyakit komorbid penyakit ginjal kronis dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* dengan hasil  $p$ -value 0,03 ( $p < 0.05$ ) pada komorbid penyakit ginjal kronis. Hasil ini sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Huang tahun 2020 pada landasan teori menyimpulkan bahwa penyakit komorbid pada pasien COVID-19 paling dominan adalah diabetes mellitus sebanyak 20%, diikuti oleh hipertensi dan penyakit penyerta lain.<sup>15</sup> Pengaruh

diabetes mellitus terhadap keparahan dan kematian COVID-19 masih belum diketahui apakah berdiri sendiri atau berkaitan dengan komorbid yang lain.<sup>16</sup> Pasien COVID-19 yang memiliki lebih dari satu komorbid bisa terjadi peningkatan derajat keparahan dan kematian karena semakin banyak organ yang mengalami kerusakan, hal ini didukung teori bahwa ACE2 yang merupakan reseptor SARS-Cov 2 dapat ditemukan pada banyak organ yaitu pankreas, jantung, ginjal, paru, usus, lambung, kandung kencing dan testis. Pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus dengan keadaan hiperglikemi tak terkontrol meningkatkan risiko kematian lebih tinggi dibandingkan diabetes melitus dengan kadar gula yang terkontrol.<sup>17</sup> Penyebab lain keparahan akibat komorbid diabetes mellitus diduga karena pasien lebih rentan mengalami infeksi. Kerentanan pasien diabetes mellitus terhadap infeksi COVID-19 karena adanya peningkatan ACE2 sehingga virus makin banyak menempel dan bereplikasi, terjadinya disfungsi imun pada diabetes melitus sehingga menyebabkan badai sitokin yang menyebabkan keparahan dan kematian COVID-19.<sup>18</sup>

Sesuai dengan penelitian dari Khedr, dkk ( 2022) dikatakan bahwa pasien dengan komorbiditas memiliki parameter laboratorium yang jauh lebih buruk. Penerimaan ICU lebih tinggi pada pasien dengan penyakit penyerta (35,8%). Di antara komorbiditas yang berbeda, 45,4% kasus penyakit kardiovaskular (CVD) termasuk hipertensi dirawat di ICU diikuti oleh kasus diabetes melitus (DM) (40,8%). Frekuensi pemulihan yang lebih rendah secara signifikan ditemukan pada pasien COVID-19 dengan penyakit penyerta (59% berbanding 81%,  $P < 0,001$ ) dan tingkat kematian secara signifikan lebih tinggi pada kasus dengan penyakit penyerta ( $p < 0,001$ ). Namun sejumlah kecil pasien dengan komorbiditas lain seperti penyakit ginjal kronis (CKD), penyakit hati, metabolik, endokrin, dan autoimun serta pasien dengan keganasan dimasukkan dalam penelitian ini. Namun angka kematian tertinggi diantara semua kondisi

komorbid pada penelitian ini adalah (38,1%) pasien penyakit ginjal. Kasus gangguan hati juga memiliki angka kematian yang relatif tinggi (33,3%). Dalam literatur, tingkat kematian pada pasien COVID-19 dengan CKD dan penyakit hati ditemukan masing-masing (53,33%) dan (17,65%). Penyakit ginjal kronis dikaitkan dengan peradangan yang tidak teratur, sistem kekebalan, dan tingkat reseptor ACE2 di ginjal yang dapat menjelaskan tingkat keparahan dan kematian akibat COVID-19 pada pasien dengan CKD.<sup>19</sup>

Hasil penelitian berdasarkan kadar trombosit pada pasien COVID-19 *critical ill* yang rawat inap di ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni - Desember 2021 ditemukan dominan pada rentang kadar trombosit yang normal sebanyak 308 pasien (77.6 %) sedangkan 58 pasien (14,6 %) mengalami trombositopenia dan hanya 31 pasien (7.8 %) dengan trombositosis. Pada penelitian ini dalam uji statistik tidak didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar trombosit dengan luaran hasil klinis pasien COVID-19 *critical ill* dengan  $p$ -value 0.226 ( $p > 0,05$ ). Hasil penelitian berbeda dengan penelitian meta analisis Zong dkk ( 2020), karena dari studi ini pasien dominan dengan gambaran rentang trombosit yang normal. Namun dalam penelitian meta analisis tersebut juga disebutkan bahwa frekuensi trombositopenia di seluruh studi termasuk tidak konsisten, dengan rentang yang luas dari 0% sampai 36,5%. Tidak konsisten hasil ini dapat dikaitkan dengan kriteria berbeda yang diterapkan untuk mendefinisikan trombositopenia dan spektrum keparahan penyakit yang heterogen di antara populasi penelitian. Berdasarkan data studi meta analisis sebagian besar menyatakan adanya hubungan antara trombositopenia dengan COVID-19 yang lebih parah dan kematian yang lebih tinggi. Meskipun peran trombositopenia dalam COVID-19 telah dipelajari dengan baik, hubungan sebab akibat di antara keduanya belum jelas. Beberapa mekanisme yang mungkin terlibat dalam fluktuasi jumlah trombosit selama proses

patofisiologi penyakit virus COVID-19 adalah infeksi sistemik yang ditandai dengan hiperinflamasi dan hiperkoagulasi pada pasien dengan penyakit parah. Oleh karena itu, trombositopenia pada COVID-19 dapat dijelaskan dengan konsumsi trombosit yang ireversibel selama pelaksanaan fungsi modulasi prokoagulan dan imun. Adanya infeksi virus menyebabkan megakariosit dapat meningkatkan apoptosisnya dan menurunkan maturasi.<sup>8</sup>

Hasil penelitian berdasarkan nilai NLR pada pasien COVID-19 *critical ill* yang rawat inap di ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni-Desember 2021 ditemukan dominan terjadi peningkatan nilai NLR yaitu sebanyak 365 pasien (91.9 %). Pada penelitian ini dalam uji statistik didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara nilai NLR dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* dengan *p-value* 0.001 ( $p < 0,05$ ). Hasil ini sesuai dengan penelitian cross-sectional dari Toori, dkk (2021) yang menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara NLR dan tingkat keparahan penyakit serta kematian dengan rerata NLR  $2,5 \pm 2,78$ . Dan disimpulkan bahwa NLR dapat digunakan sebagai salah satu penanda keparahan dan kematian penyakit yang murah dan mudah didapat.<sup>9</sup>

Hasil penelitian berdasarkan kadar procalcitonin pada pasien COVID-19 *critical ill* yang rawat inap di ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni-Desember 2021 ditemukan dominan terjadi peningkatan kadar procalcitonin yaitu sebanyak 283 pasien (71.3 %). Pada penelitian ini dalam uji statistik didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar D-dimer dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* dengan hasil *p-value* 0,000 ( $p < 0,05$ ). Hasil ini sesuai dengan penelitian retrospektif dari Twe dkk (2022) yang menunjukkan bahwa kadar procalcitonin  $\geq 0,2$  ng/mL adalah titik potong optimal, dan dikaitkan dengan peluang yang lebih tinggi secara signifikan untuk prognosis terutama untuk hasil kematian dan kebutuhan

ventilasi mekanis, dan durasi ventilasi mekanis yang lebih lama.<sup>10</sup>

Hasil penelitian berdasarkan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 *critical ill* yang rawat inap di ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Juni-Desember 2021 ditemukan dominan terjadi peningkatan kadar D-dimer yaitu sebanyak 370 pasien (93.2 %). Pada penelitian ini dalam uji statistik didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar D-dimer dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical ill* dengan nilai *p* sebesar 0.013 ( $p < 0,05$ ). Hasil ini sesuai dengan penelitian dari Hannah dkk (2022), terjadi peningkatan kadar D-dimer sebagai temuan yang konsisten pada pasien COVID-19 derajat berat. Dalam penelitian ini pasien yang membutuhkan intubasi memiliki D-dimer masuk yang lebih tinggi (3.79 ug/mL vs 1.62 ug/mL).<sup>9</sup> Melalui proses penularan, radang jaringan paru-paru menghambat pertukaran oksigen di alveoli, berkembang menjadi hipoksia jaringan umum, yang memicu sistem fibrinolitik. Selain itu, dibandingkan dengan kelompok non-CVD, peringkat D-dimer dan fibrinogen lebih tinggi di antara kelompok CVD, yang menunjukkan bahwa mereka lebih rentan terhadap hiperkoagulabilitas. Sebuah keadaan hiperkoagulabilitas meningkatkan bahaya emboli paru, yang dapat menjelaskan terjadinya tiba-tiba komplikasi seperti hipoksia dan gagal jantung. Semua hasil tersebut diselaraskan dengan penelitian ini yang menunjukkan tingkat signifikan lebih tinggi dari semua penanda inflamasi serta tingkat D-dimer pada pasien dengan komorbiditas.<sup>19</sup>

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian gambaran karakteristik usia, jenis kelamin, penyakit komorbid (DM tipe II, hipertensi dan penyakit ginjal kronis) kadar trombosit, NLR, procalcitonin dan kadar D-dimer pada pasien dengan COVID-19 *critical ill* sesuai data bulan Juni- Desember 2021 di ruang ICU RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar diperoleh data

dengan usia pasien yang paling dominan adalah usia 45 - 59 tahun sebanyak 214 pasien (53.9 %) dan berjenis kelamin laki-laki sebanyak 229 pasien (57.7 %) dan persentase penyakit komorbid paling banyak yaitu hipertensi sebanyak 154 pasien (38.8 %), DM tipe II 141 pasien (35.5%) dan penyakit ginjal kronis 84 pasien (21.2%). Sedangkan dari parameter laboratorium untuk kadar trombosit diperoleh dominan berada pada rentang normal yaitu 308 pasien (77.6 %) sedangkan nilai NLR, kadar prokalsitonin dan kadar D-dimer ditemukan dominan meningkat masing-masing sebanyak 365 pasien (91.9 %) dengan peningkatan NLR, 283 pasien (71.3 %) dengan peningkatan prokalsitonin, dan peningkatan D-dimer pada 370 pasien (93.2 %). Pada hasil penelitian tidak ditemukan adanya hubungan signifikan antara usia, jenis kelamin, penyakit komorbid (DM tipe II, hipertensi) dan nilai trombosit dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical-ill*, sedangkan pada analisis data penyakit komorbid penyakit ginjal kronis dan faktor prognostik dari parameter laboratorium dari nilai NLR, kadar prokalsitonin dan D-dimer didapatkan hasil

adanya hubungan signifikan yang berpengaruh dengan mortalitas pada pasien COVID-19 *critical-ill*.

Berdasarkan hasil penelitian ini maka penting untuk diperhatikan ada tidaknya komorbid pada pasien, kadar NLR, prokalsitonin dan D-dimer pada saat awal pasien terdiagnostik sehingga dapat dijadikan sebagai prediksi yang akan mempengaruhi tingkat mortalitas pada pasien COVID-19. Adanya berbagai perbedaan hasil penelitian dengan penelitian yang sudah pernah dilakukan sebelumnya terkait dengan ada tidaknya hubungan yang signifikan dari penyakit beberapa penyakit komorbid serta faktor prognostik dari parameter laboratorium, maka dari itu diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar sehingga dapat dihasilkan suatu kesimpulan yang lebih akurat dan dapat dijadikan sebagai acuan dalam menentukan prognostik pada pasien COVID-19 dengan multi komorbiditas maupun dari parameter laboratorium dalam menentukan dan memprediksi luaran klinis pasien terkait mortalitas.

## REFERENSI

1. World Health Organization (WHO). Severe acute respiratory syndrome (SARS). 2020. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. World Health Organization. Situation Report. WHO coronavirus (COVID19) dashboard. 2022. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Peta sebaran transmisi lokal dan wilayah terkonfirmasi. Covid-19 Update Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2023. Available from : <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
4. Styawan DA. Pandemi COVID-19 dalam perspektif demografi. Seminar Nasional Official Statistics 2020 (Vol. 2020, No. 1, pp. 182-189).
5. Destyla D. Karakteristik Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan Sumatera Utara.2021. Available from: <https://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/38617>
6. Karyono DA. Current Prevalence, Characteristic and comorbid of patients with COVID-19 in Indonesia. Journal of Community Empowerment for Health. 2020; 3(2): 83-85.
7. Nurasiyah, et al. Karakteristik Pasien Meninggal Akibat Corona Virus Disease di RSUD Koja. 2020. Available from <https://doi.org/10.53625/jirk.v1i9.1445>
8. Zong X, Gu Y, Yu H, Li Z, Wang Y. Thrombocytopenia Is Associated with COVID-19 Severity and Outcome: An Updated Meta-Analysis of 5637 Patients with Multiple Outcomes. Lab Med. 2021 Jan

- 4;52(1):10-15. doi: 10.1093/labmed/lmaa067. PMID: 32929506; PMCID: PMC7543465.
9. Toori, K. U., Qureshi, M. A., Chaudhry, A., & Safdar, M. F. (2021). Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. *Pakistan journal of medical sciences*, 37(5), 1435–1439. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.5.4194>
  10. Twe, C. W., Khoo, D. K. Y., Law, K. B., Ahmad Nordin, N. S. B., Sathasivan, S., Lim, K. C., Atikah, S. K., Syed Badaruddin, S. N. A. B., & Chidambaram, S. K. (2022). The role of procalcitonin in predicting risk of mechanical ventilation and mortality among moderate to severe COVID-19 patients. *BMC infectious diseases*, 22(1), 378. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07362-x>
  11. Nemeč HM, Ferenczy A, Christie BD 3rd, Ashley DW, Montgomery A. Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. *Am Surg*. 2022 Sep;88(9):2115-2118. doi: 10.1177/00031348221091940. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35487527; PMCID: PMC9066233.
  12. Siswanto. Mau Selamat Dari Covid-19. Diakses 30 Agustus 2021 pada <https://mediaindonesia.com/opini/363002/mauselamat-dari-covid-19.2020>.
  13. Adapa, Venkata Suresh Babu; Adapa, Smitha Sree<sup>1</sup>; Narni, Hanumanth<sup>2</sup>. The effect of age on COVID-19 patient's outcome. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences* 11(3):p 208-214, Jul–Sep 2022. | DOI: 10.4103/jdrntruhs.jdrntruhs\_156\_21
  14. Statsenko Y, Al Zahmi F, Habuza T, Almansoori TM, Smetanina D, Simiyu GL, Neidl-Van Gorkom K, Ljubisavljevic M, Awawdeh R, Elshekhali H, Lee M, Salamin N, Sajid R, Kiran D, Nihalani S, Loney T, Bedson A, Dehdashtian A, Al Koteesh J. Impact of Age and Sex on COVID-19 Severity Assessed From Radiologic and Clinical Findings. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Feb 25;11:777070. doi: 10.3389/fcimb.2021.777070. PMID: 35282595; PMCID: PMC8913498.
  15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497–506
  16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395 (10229): 1054–62.
  17. Rajpal, A., Rahimi, L., and Ismail-Beigi, F. Factors Leading to High Morbidity and Mortality of COVID -19 in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes*. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>. 2020.
  18. Muniyappa, R., and Gubbi, S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 318(5). E736–E741. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>.
  19. Khedr, E.M., Daef, E., Mohamed-Hussein, A. et al. Comorbidities and outcomes among patients hospitalized with COVID-19 in Upper Egypt. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 58, 92 (2022). <https://doi.org/10.1186/s41983-022-00530-5>