

Analisis Faktor Risiko *Oxygenation Index*, *Oxygen Saturation Index*, dan Rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sebagai Prediktor Mortalitas Pasien Pneumonia COVID-19 dengan ARDS di Ruang Perawatan Intensif Isolasi Khusus RSUD Dr Soetomo

Samuel Hananiel Rory, Arie Utariani, Bambang Pujo Semedi

Departemen Anestesi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr Soetomo Surabaya

Abstrak

Pada kasus berat, pneumonia COVID-19 terjadi perburukan secara cepat dan progresif yang menyebabkan ARDS. Pengukuran parameter oksigenasi seperti *oxygenation index* (OI) dan *oxygen saturation index* (OSI) pada beberapa penelitian menunjukkan superioritas dibanding dengan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dalam menilai status oksigenasi dan derajat keparahan ARDS. Penelitian ini bertujuan melakukan analisis faktor risiko OI, OSI, dan Rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ terhadap mortalitas pasien pneumonia COVID-19 dengan ARDS. Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain *cohort-prospective* terhadap pasien dewasa pneumonia COVID-19 dengan ARDS berdasar atas kriteria Berlin. Data perhitungan OI, OSI, dan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ diambil pada 30 menit pertama pascapemasangan ventilator mekanik. Analisis regresi logistik digunakan untuk menganalisis faktor risiko OI, OSI, dan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ terhadap mortalitas 28 hari pasien pneumonia COVID-19 dengan ARDS. Hasil penelitian didapatkan pada 77 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk eksklusi, hanya variabel OI yang terbukti signifikan sebagai prediktor independen mortalitas dengan nilai p 0,043, sementara OSI dan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tidak signifikan. Dari ketiga variabel, OI mempunyai AUC tertinggi, yakni 0,935 dibanding dengan variabel OSI dan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Simpulan, OI terbukti sebagai prediktor independen mortalitas pada pasien pneumonia COVID-19 dengan ARDS.

Kata kunci: ARDS, COVID-19, indeks oksigenasi, indeks saturasi oksigen, mortalitas, pneumonia, rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Oxygen Index, Oxygenation Saturation Index, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Ratio as Predictors of Mortality in Pneumonia Covid-19 with ARDS Patients Treated in Intensive Isolated Care Unit

Abstract

In severe COVID-19 cases, worsening of pneumonia occurs rapidly and leads to ARDS. Oxygenation parameters such as oxygenation index (OI) and oxygen saturation index (OSI) has been shown to be superior when compared to the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio in assessing the oxygenation status and ARDS severity in some studies. Currently, there are limited studies that explore the prognostic values of these parameters in pneumonia COVID-19 with ARDS. This study aimed to analyze the OI, OSI, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Ratio as predictors of mortality in pneumonia COVID-19 with ARDS in patients treated in the intensive isolated care room. This was an observational analytic study conducted at dr. Soetomo Hospital, Indonesia, on adult patients who met the criteria for pneumonia COVID-19 with ARDS based on Berlin criteria. Data on OI, OSI, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ were collected based on the results of measurements 30 minutes post-intubation and mechanical ventilation in these patients. Logistic regression analysis was used to analyze the OI, OSI, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ as risk factors for 28 days mortality of pneumonia COVID-19 patients with ARDS. In a total of 77 patients eligible for the analyses, it was observed that OI was independently associated with hospital mortality (p 0.043) while OSI and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio were not statistically significant. From these three variables, the AUC for mortality prediction was the greatest for OI (AUC 0.935, $p < 0.05$). In conclusion, OI is the only one that is proven to be the independent predictor mortality with the highest sensitivity and specificity compared to the OSI and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio for patients with pneumonia covid-19 with ARDS.

Key words: ARDS, COVID-19, mortality, OI, OSI, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, pneumonia

Korespondensi: Samuel Hananiel Rory, dr., SpAn, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Jl. Mayjend Prof Dr. Moestopo 6-8 Surabaya, Tlpn 031 5501504, Email Samuelrory@yahoo.com

Pendahuluan

Penyakit pneumonia misterius pertama kali dilaporkan pada Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok. Pada tanggal 18 Desember hingga 29 Desember 2019 ditemukan 5 kasus pasien yang dirawat dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).¹ Sejak tanggal 31 Desember 2019 pasien dengan kasus serupa terus bertambah dan kurang dari satu bulan telah menyebar tidak hanya di Wuhan, tetapi di berbagai provinsi lain di Cina, Thailand, Jepang, dan Korea Selatan.² Sampel isolat dari pasien diteliti dan menunjukkan infeksi *coronavirus*, jenis *betacoronavirus* baru yang oleh *World Health Organization* (WHO) pada tanggal 11 Februari 2020 diberi nama *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dan nama penyakitnya sebagai *coronavirus disease 2019* (COVID-19).³ Berdasar atas data epidemiologi tanggal 4 Januari 2021, tercatat 84.233.579 kasus dan 1.843.293 kematian di seluruh dunia akibat COVID-19. Sementara data di Indonesia tanggal 4 Januari 2021 kasus COVID-19 yang terkonfirmasi sebanyak 772.103 kasus dan 22.911 kasus kematian.^{4,5}

Infeksi SARS-CoV-2 memberikan spektrum gejala yang bervariasi, mulai dari tanpa gejala, gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis. Dari penelitian sekitar 80% pasien menunjukkan gejala ringan atau sedang, 13,8% menunjukkan gejala berat, dan sebanyak 6,1% pasien jatuh dalam keadaan kritis. Pada kasus berat, perburukan pneumonia COVID-19 terjadi secara cepat dan progresif dan menyebabkan ARDS. Berdasar atas penelitian yang dilakukan terhadap 201 pasien dengan pneumonia COVID-19, kejadian ARDS sebanyak 41,8% dengan angka kematian sebanyak 52,4%.⁶

Kriteria Berlin mengklasifikasikan derajat hipoksemia ARDS berdasar atas rasio tekanan parsial oksigen pada darah arteri (PaO_2) dengan fraksi oksigen pada udara inspirasi (FiO_2) atau $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.⁷ Meski dapat memenuhi kriteria Berlin, ARDS pada COVID-19 memiliki spektrum klinis yang atipikal dibanding

dengan ARDS pada umumnya. Penelitian yang dilakukan oleh Gattinoni dkk.⁸ mengemukakan dua jenis fenotipe ARDS COVID-19 berdasar atas observasi yang dilakukan terhadap 150 pasien di Italia. Karakteristik utama pada fenotipe baru tipe L terdapat derajat hipoksemia yang berat, namun komplians paru masih baik yang ditemukan pada 50% kasus ARDS dengan COVID-19. Hal ini kontras dengan model ARDS klasik dimana komplians paru sangat menurun yang ditemukan pada 20–30% kasus ARDS dengan COVID-19. Pada penelitian lain juga didapatkan komplians paru yang normal pada beberapa pasien COVID-19 dengan derajat hipoksemia yang berat berdasar atas kriteria Berlin. Penelitian tersebut mengemukakan bahwa kriteria klasifikasi Berlin tidak tepat digunakan untuk memprediksi keparahan ARDS pada pasien COVID-19.⁹

Penggunaan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ untuk menggambarkan aspek keparahan pada pasien ARDS memiliki keterbatasan. Konsep rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bila dipandang sebagai variabel tunggal tidak dapat digunakan untuk menentukan keluaran klinis pasien ARDS. Hal ini disebabkan oleh rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tidak menggambarkan aspek keparahan ARDS lain seperti pengaturan ventilasi mekanik, perubahan komplians paru, dan *shunt* paru. Beberapa studi menunjukkan bahwa $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bukan merupakan prediktor mortalitas independen ARDS pada analisis multivariat terhadap kontrol parameter keparahan penyakit lainnya.¹⁰⁻¹² Pengukuran yang lebih baik terhadap aspek-aspek ini adalah *oxygenation index* (OI), dengan formula $(\text{FiO}_2 \times \text{Paw} \times 100)/\text{PaO}_2$. *Oxygenation index* (OI) pertama kali digunakan sebagai alat prognostik untuk gagal napas hipoksemik akut pada populasi pediatrik, dan telah terbukti sebagai faktor risiko independen yang memengaruhi mortalitas pada pasien dewasa dengan ARDS.¹³⁻¹⁵ OI lebih superior dibanding dengan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dalam menilai status oksigenasi dan derajat keparahan paru. Hal ini disebabkan oleh perhitungan OI melibatkan variabel *mean airway pressure* (Paw) yang memperhitungkan efek dari PEEP, waktu inspirasi dan ekspirasi, serta volume tidal

yang berkontribusi penting terhadap volume paru dan fungsi oksigenasi paru.¹⁶

Namun, seperti PaO_2/FiO_2 , pemeriksaan OI membutuhkan monitoring gas darah yang invasif. Penilaian keparahan hipoksemia dengan monitoring noninvasif (SpO_2/FiO_2) pada beberapa penelitian memiliki korelasi yang baik dengan pengukuran PaO_2/FiO_2 pada pasien ARDS. Bagaimanapun, akurasi pengukuran SpO_2 dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti hipoperfusi, hemoglobin abnormal, anemia berat, atau penggunaan vasopresor. Pengukuran *oxygen saturation index* (OSI) dengan formula $(FiO_2 \times Paw \times 100)/SpO_2$ pada beberapa penelitian terbukti memiliki efektivitas yang sama dengan OI dalam memprediksi mortalitas pada pasien dewasa dengan ARDS.^{17,18} Berdasar atas temuan tersebut, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis OI, OSI, dan rasio PaO_2/FiO_2 sebagai faktor risiko mortalitas pasien pneumonia COVID-19 dengan ARDS.

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain prospektif yang dilaksanakan di ruang perawatan intensif isolasi RSUD dr Soetomo mulai bulan Juni hingga September 2020 dan telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Rumah Sakit (No. 0009/KEPK/VI/2020). Subjek penelitian adalah pasien yang terkonfirmasi positif melalui pemeriksaan PCR spesimen *swab* tenggorokan. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dewasa (berusia di atas 18 tahun), dan pasien/wali pasien bersedia menandatangani persetujuan (*informed consent*). Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah data penelitian yang tidak lengkap. Teknik pengumpulan sampel menggunakan teknik *total sampling*. Semua subjek penelitian mendapatkan perlakuan yang sama dan tidak dilakukan alokasi kelompok.

Data awal seperti usia, jenis kelamin, berat dan tinggi badan, komorbid, ada tidaknya sepsis, tanda vital, parameter laboratorium, skor SOFA, dan lama tinggal di ICU dicatat

dalam lembar pengumpulan data. Sementara data penelitian untuk penghitungan OI dan OSI seperti *mean airway pressure* (Paw), komplians paru, saturasi oksigen perifer (SpO_2), tekanan parsial oksigen arterial (PaO_2), dan fraksi oksigen inspirasi (FiO_2) diambil dari pengaturan ventilator dan analisis gas darah 30 menit pascapemasangan ventilator mekanik. Hasil data keseluruhan dicatat dalam lembar pengumpulan data dan selanjutnya dianalisis.

Analisis bivariat dan multivariat dengan uji regresi logistik dilakukan terhadap variabel utama penelitian untuk melihat variabel yang berperan sebagai prediktor independen mortalitas (signifikan bila nilai $p < 0,05$). Analisis *receiver operating characteristic* (ROC) dilakukan untuk mendapatkan *area under the curve* (AUC) dari tiap-tiap variabel OI, OSI, dan rasio PaO_2/FiO_2 . Analisis sensitivitas, spesifisitas, dan *cut-off* dilakukan dengan uji *chi-square* terhadap tiga variabel utama, yakni OI, OSI, dan rasio PaO_2/FiO_2 (signifikan bila nilai $p < 0,05$). Analisis statistik dikerjakan dengan perangkat lunak *statistical product and service solution* (SPSS) v19.

Hasil

Penelitian dilakukan terhadap 80 pasien dengan pneumonia COVID-19 yang terintubasi di ICU Ruang Isolasi Khusus RSUD dr. Soetomo, namun yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk eksklusi sebanyak 77 pasien karena 3 pasien terintubasi yang dirawat merupakan pasien pneumonia COVID-19 pascaoperasi tanpa ARDS. Sebaran populasi penelitian beserta karakteristiknya dirinci dalam Tabel 1.

Dari karakteristik sampel penelitian, dilakukan analisis bivariat untuk menentukan apakah variabel OI, OSI, dan Rasio PaO_2/FiO_2 dapat memengaruhi mortalitas dan dikatakan signifikan bila nilai $p < 0,05$. (Tabel 2).

Uji analisis multivariat terhadap variabel OI, OSI, dan rasio PaO_2/FiO_2 didapatkan bahwa hanya variabel OI yang signifikan sebagai prediktor independen mortalitas dengan *relative risk* OI sebesar 2,561 dengan koefisien determinasi 0,678 (Tabel 3).

Tabel 1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Karakteristik	Hidup	Meninggal	Total
Usia, tahun	48,95 ± 8,39	48,67 ± 11,75	48,74 ± 10,93
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	12 (60)	42 (74)	54 (70)
Perempuan	8 (40)	15 (26)	23 (30)
BMI, kg/m ²	23,51 ± 3,50	28,54 ± 6,61	27,24 ± 6,34
Komorbid n (%)			
Ada	14 (70)	51 (90)	65 (84)
Tidak ada	6 (30)	6 (10)	12 (16)
Sepsis, n (%)			
Ada	10 (50)	50 (88)	60 (78)
Tidak	10 (50)	7 (12)	17 (22)
Paw, mmHg	15,22 ± 1,79	17,42 ± 1,96	16,85 ± 2,14
Komplians, mL/cmH ₂ O	28,57 ± 13,32	25,41 ± 6,88	26,23 ± 9,02
OI	10,82 ± 3,96	20,45 ± 5,78	17,95 ± 6,83
OSI	12,24 ± 4,25	17,22 ± 3,43	15,93 ± 4,24
Rasio PaO ₂ /FiO ₂	153,56 ± 52,85	93,65 ± 30,98	109,21 ± 45,88
Parameter Laboratorium			
Hemoglobin, g/dL	12,42 ± 2,07	13,39 ± 1,99	13,14 ± 2,05
Leukosit, 10 ³ /μL	15,97 ± 13,75	15,31 ± 7,87	15,49 ± 9,61
Platelet, 10 ³ /μL	308,75 ± 132,89	275,31 ± 110,46	284,00 ± 116,72
BUN, mg/dL	21,70 ± 17,77	28,04 ± 28,48	26,39 ± 26,16
Kreatinin, mEq/L	1,50 ± 1,71	2,67 ± 6,39	2,37 ± 5,58
Sodium, mmol/L	140,10 ± 4,96	141,74 ± 7,30	141,31 ± 6,78
Klorida, mmol/L	100,45 ± 5,04	102,22 ± 5,79	101,76 ± 5,63
SGOT, μ/L	70,05 ± 37,70	105,85 ± 155,41	96,55 ± 135,66
SGPT, μ/L	65,15 ± 41,72	90,40 ± 139,36	83,85 ± 121,94
Albumin, g/dL	2,99 ± 0,33	3,01 ± 0,29	3,01 ± 0,29
Glukosa, mg/dL	174,30 ± 79,75	190,19 ± 84,09	186,06 ± 82,77
Laktat, mmol/L	1,92 ± 0,69	4,22 ± 1,53	1,42 ± 0,74
CRP, mg/L	10,19 ± 6,66	21,41 ± 43,26	18,49 ± 37,61
PCT, ng/mL	6,97 ± 19,72	4,20 ± 14,52	4,93 ± 15,94
D-dimer, ng/mL	6394,00 ± 9422,97	5380,72 ± 8897,69	5643,91 ± 8985,16
PT, detik	12,37 ± 2,42	12,48 ± 4,28	12,45 ± 3,87
aPTT, detik	32,46 ± 14,18	36,63 ± 17,43	35,55 ± 16,66
Skor SOFA	3,85 ± 2,43	6,82 ± 3,22	6,05 ± 3,29
ICU LOS, hari	12,45 ± 7,38	9,42 ± 5,35	10,21 ± 6,04

Keterangan: Variabel kontinu ditunjukkan sebagai *mean*±standar deviasi (SD). Data kategorikal dipresentasikan dalam bentuk angka atau persentase

Analisis ROC dilakukan terhadap variabel penelitian OI, OSI, dan rasio PaO₂/FiO₂. Berdasar atas hasil uji ROC didapatkan AUC untuk tiap-

tiap faktor, yakni: OI (0,935), OSI (0,818), dan rasio PaO₂/FiO₂ (0,899) seperti yang dirinci di dalam Tabel 4 dan Gambar.

Tabel 2 Analisis Bivariat

Karakteristik	Hidup	Meninggal	Nilai p
OI	10,82 ± 3,96	20,45 ± 5,78	<0,001
OSI	12,24 ± 4,25	17,22 ± 3,43	<0,001
Rasio PaO ₂ /FiO ₂	153,56 ± 52,85	93,65 ± 30,98	<0,001

Keterangan: Analisis bivariat menggunakan uji regresi logistik, signifikan bila nilai p<0,05

Tabel 3 Analisis Multivariat

Variabel	B	Nilai p	RR	95% CI	Nagelkerke R square
OI	0,941	0,002	2,561	1,412 – 4,648	0,678
OSI	-0,149	0,404	0,862	0,608 – 1,222	
Rasio PaO_2/FiO_2	0,040	0,057	1,040	0,999 – 1,084	

Keterangan: Analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik metode *backward*, signifikan bila nilai $p < 0,05$

Tabel 4 Analisis ROC

Variabel	AUC
OI	0,935
OSI	0,818
Rasio PaO_2/FiO_2	0,899

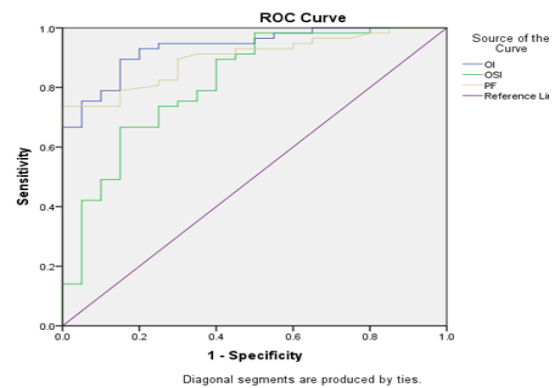
Keterangan: AUC, *area under the curve*

Uji analisis ketiga variabel terhadap mortalitas didapatkan nilai *cut-off*, sensitivitas, dan spesifisitas. OI memiliki nilai *cut-off* 15,5 ($p < 0,001$) dengan sensitivitas 87,7% dan spesifisitas 85%. OSI memiliki nilai *cut-off* 14,59 ($p < 0,001$) dengan sensitivitas 75,4%, dan spesifisitas 70%. Rasio PaO_2/FiO_2 memiliki nilai *cut-off* 108,13 ($p < 0,001$) dengan sensitivitas 78,9% dan spesifisitas 85%. Dari ketiga variabel, OI memiliki tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi bila dibanding dengan OSI dan rasio PaO_2/FiO_2 (Tabel 5).

Pada penelitian ditemukan korelasi yang kuat antara OI dan OSI berdasar atas uji korelasi Spearman dengan koefisien korelasi 0,704 dan nilai $p < 0,001$.

Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan tiga variabel yang berpengaruh signifikan terhadap meningkatnya mortalitas berdasar atas analisis bivariat, yakni OI ($p < 0,001$), OSI ($p < 0,001$), rasio PaO_2/FiO_2 ($p < 0,001$), dengan



Gambar Grafik Analisis ROC

koefisien determinasi 0,678 berdasar atas uji multivariat. Hasil koefisien determinasi menunjukkan kontribusi dari gabungan ketiga faktor risiko terhadap mortalitas sebesar 67,8%. Kontribusi faktor risiko lain yang tidak diteliti terhadap mortalitas hanya sekitar 32,2%. Pada *review* sistematis yang dilakukan terhadap 14 studi didapatkan beberapa faktor risiko yang signifikan terhadap mortalitas pasien COVID-19 antara lain usia tua (usia ≥ 65 vs < 65) (*pooled* ORs = 4,59; 95% CIs = 2,61–8,04; $p < 0,001$), gender (pria vs wanita) (*pooled* ORs = 1,50; 95% CIs = 10,6–2,12; $p = 0,021$). Sebagai tambahan, komorbid hipertensi (*pooled* ORs = 2,70; 95% CIs = 1,40–5,24; $p = 0,003$), penyakit kardiovaskular (*pooled* ORs = 3,72, 95% CIs = 1,77–7,83; $p = 0,001$), diabetes (*pooled* ORs = 2,41,

Tabel 5 Analisis Sensitivitas, Spesifisitas, dan Cut-off

Variabel	Cut-off	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Nilai p
OI	15,50	87,7	85	$< 0,001$
OSI	14,59	75,4	70	$< 0,001$
Rasio PaO_2/FiO_2	108,13	78,9	85	$< 0,001$

Keterangan: Uji *Chi-Square*, signifikan bila nilai $p < 0,05$

95% CIs = 1,05–5,51; $p = 0,037$), PPOK (*pooled* ORs = 3,53, 95% CIs = 1,79–6,96; $p < 0,001$) dan kanker (*pooled* ORs = 3,04; 95% CIs = 1,80–5,14; $p < 0,001$).¹⁹ Hasil yang serupa juga ditemukan pada studi observasional meta analisis terhadap 58 artikel bahwa faktor risiko yang signifikan terhadap mortalitas COVID-19 seperti: usia tua (> 65 tahun vs < 65 tahun) [RR 3,59; 95% CI (1,87–6,90), $p < 0,001$], gender (pria vs wanita) [RR 1,63; 95% CI (1,43–1,87), $p < 0,001$], admisi ICU [RR 3,72; 95% CI (2,70–5,13), $p < 0,001$], obesitas [RR 2,18; 95% CI (1,10–4,34), $p < 0,05$], hipertensi [RR 2,08; 95% CI (1,79–2,43) $p < 0,001$], diabetes [RR 1,87; 95% CI (1,23–2,84), $p < 0,001$], penyakit kardiovaskular [RR 2,51; 95% CI (1,20–5,26), $p < 0,05$], dan kanker [RR 2,31; 95% CI (1,80–2,97), $p < 0,001$].²⁰

Temuan utama dari studi ini adalah OI merupakan variabel yang secara signifikan mempunyai hubungan dengan mortalitas pasien pneumonia COVID-19 dengan ARDS yang dirawat. Variabel-variabel yang signifikan pada analisis bivariat kemudian diuji secara multivariat untuk melihat variabel mana yang berperan sebagai prediktor independen mortalitas. Dari hasil analisis multivariat, hanya variabel OI yang terbukti signifikan sebagai prediktor independen mortalitas dengan nilai $p < 0,002$.

Sampai saat ini belum ada penelitian yang melakukan analisis faktor risiko OI, OSI, dan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ terhadap mortalitas pasien pneumonia COVID-19 dengan ARDS. Dari penelitian sebelumnya *Oxygenation Index* (OI) telah terbukti sebagai faktor risiko independen yang memengaruhi mortalitas pada pasien dewasa dengan ARDS.¹³⁻¹⁵ Studi lain menunjukkan bahwa OI lebih superior dibanding dengan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dalam menggambarkan indeks fraksi *shunt intrapulmonary* sebagai standar baku untuk menilai status oksigenasi dan derajat keparahan paru. Hal ini disebabkan oleh

perhitungan OI selain melibatkan variabel PaO_2 dan FiO_2 , juga melibatkan variabel *mean airway pressure* (Paw) yang memperhitungkan efek dari PEEP, waktu inspirasi dan ekspirasi, serta volume tidal yang berkontribusi penting

terhadap volume paru dan fungsi oksigenasi paru.¹⁶

Analisis uji ROC dilakukan terhadap ketiga variabel penelitian, yakni OI, OSI, dan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Dari ketiga variabel, OI mempunyai AUC tertinggi, yakni 0,935 dibanding dengan variabel OSI dan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Hal ini menunjukkan bahwa OI mempunyai akurasi diagnostik tertinggi dalam memprediksi mortalitas. Studi yang dilakukan pada pasien dengan ARDS menunjukkan bahwa OI yang diteliti pada hari pertama dan kedua intubasi merupakan prediktor independen terbaik dengan AUC tertinggi, yakni 0,70–0,74.²¹

OI sebagai prediktor independen mortalitas pada studi ini memiliki nilai *cut-off* 15,5 ($p < 0,001$) dengan *Relative Risk* (RR) 3,2345. Hasil ini menunjukkan bahwa pasien pneumonia COVID-19 dengan ARDS yang mempunyai nilai $\text{OI} \geq 15,5$ memiliki risiko mortalitas 3,23 kali lebih tinggi dibanding dengan pasien dengan nilai $\text{OI} < 15,5$ dengan tingkat sensitivitas 87,7% dan spesifisitas 85%. Pada beberapa penelitian terdapat beberapa variasi *cut-off* OI dalam menentukan derajat hipoksemia populasi pediatrik. Sebuah studi membagi derajat hipoksemia dengan kriteria ringan $\text{OI} \leq 15$, sedang $\text{OI} 16-25$, berat $26-40$, dan sangat berat > 40 .²⁴ Tidak hanya pada populasi pediatrik, penggunaan OI sebagai prediktor independen mortalitas ARDS juga dibuktikan melalui studi pada populasi dewasa. Penelitian oleh Balzer dkk.¹⁵ menunjukkan bahwa pasien dengan $\text{OI} > 15$ memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi. Setiap peningkatan satu poin OI maka risiko mortalitas meningkat 3%, sementara risiko mortalitas akan meningkat hingga 36% bila OI meningkat 10 poin.¹³⁻¹⁵

Oxygen saturation index (OSI) pada penelitian ini memiliki hubungan signifikan terhadap mortalitas pada uji bivariat, namun tidak terbukti sebagai prediktor independen mortalitas berdasar atas analisis multivariat ($p = 0,404$). Perhitungan OSI hampir sama dengan OI pada bagian pembilang, dan berbeda di bagian penyebut karena penyebut pada OI ialah PaO_2 sementara pada OSI adalah SpO_2 . Meskipun pada beberapa penelitian

OSI terbukti memiliki efektivitas yang sama dengan OI dalam memprediksi mortalitas pada pasien dewasa dengan ARDS, namun akurasi pengukuran SpO_2 sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor perancu, seperti hipoperfusi, hemoglobin abnormal, anemia berat, atau penggunaan vasopresor.^{17,18} Analisis uji hubungan dilakukan pada penelitian ini untuk menilai hubungan antara OI dan OSI. Pada penelitian ini ditemukan korelasi yang kuat antara OI dan OSI berdasar atas uji korelasi Spearman dengan koefisien korelasi 0,704 dan nilai $p < 0,001$. Korelasi yang kuat ini memungkinkan OSI sebagai parameter pengganti OI pada keadaan tidak tersedianya monitoring invasif seperti analisis gas darah untuk menilai PaO_2 . Pada penelitian ini digambarkan sebaran hubungan OI dan OSI dengan mortalitas berdasar atas *cut-off* dan didapatkan jumlah pasien yang meninggal dengan nilai $\text{OI} \geq 15,5$ dan $\text{OSI} \geq 14,59$ sebanyak 39 pasien (68,4%), sebaliknya jumlah pasien yang *survive* dengan nilai $\text{OI} < 15,5$ dan $\text{OSI} < 14,59$ sebanyak 14 pasien (70%).

Rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ pada penelitian ini memiliki hubungan signifikan dengan mortalitas pada uji bivariat, namun tidak terbukti sebagai prediktor independen mortalitas berdasar atas analisis multivariat ($p = 0,057$). Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang signifikan antara mortalitas 28 hari dan derajat berat ARDS pasien COVID-19. Dari total 57 pasien meninggal pada penelitian ini, 42 pasien (73,3%) termasuk ke dalam kategori ARDS berat menurut kriteria Berlin dengan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$. Hasil dari penelitian ini sama dengan studi sebelumnya yang menyimpulkan peningkatan risiko mortalitas 28 hari yang sesuai dengan berat derajat ARDS pada pasien COVID-19.²³ Pada penelitian ini, rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tidak terbukti sebagai prediktor independen mortalitas. Hal ini sesuai dengan beberapa studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bukan merupakan prediktor mortalitas independen keparahan dan mortalitas ARDS.¹⁰⁻¹² Penggunaan Rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sebagai prediktor mortalitas digambarkan tidak konsisten pada studi tersebut. Faktanya

terdapat dua problem bila menggunakan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sebagai prediktor mortalitas. Pertama, studi menunjukkan bahwa PEEP dapat memengaruhi secara signifikan rasio dari $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Sebagai hasilnya, klasifikasi pasien dengan ARDS dapat berubah dan dapat terjadi underestimasi mortalitas. Kedua, kemampuan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dalam memprediksi mortalitas tidak meningkat dengan hanya melibatkan faktor PEEP. Ketika dibandingkan dengan PEEP, Paw merupakan indikator yang lebih baik dalam rekrutmen paru karena Paw dipengaruhi oleh perubahan PEEP, *I:E ratio*, dan *tidal volume*.^{24,25} Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang melakukan analisis faktor risiko OI, OSI, dan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ terhadap mortalitas pasien pneumonia COVID-19 dengan ARDS. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dengan menilai OSI sebagai pengganti OI, dengan periode penelitian yang lebih panjang, serta melibatkan sentra pendidikan yang lain.

Simpulan

OI terbukti sebagai prediktor independen mortalitas pasien pneumonia COVID-19 dengan ARDS. OSI dan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tidak dapat digunakan sebagai prediktor independen mortalitas pasien pneumonia COVID-19 dengan ARDS.

Daftar Pustaka

1. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Wang JW, dkk. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study'. *Chinese Med J*. 2020;133(9):1015-24.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Cao B, dkk. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
3. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it, World Health Organization. 2019;19:1. (diunduh 5 April 2020). Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/naming-covid-19>

- who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it.
4. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard (diunduh 4 Januari 2021). Tersedia dari: <https://covid19.who.int>.
 5. World Health Organization. Update on coronavirus disease in Indonesia, (diunduh 4 Januari 2021). Tersedia dari: <https://www.who.int/indonesia/news/novel-coronavirus>.
 6. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Song Y, dkk. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):1–11.
 7. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, dkk. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–33.
 8. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respirat Crit Care Med.* 2020;201(10):1299–300.
 9. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it typical ARDS?. *Crit Care.* 2020;24(1):1–5. doi: 10.1186/s13054-020-02911-9.
 10. Ware LB. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: Impact on clinical trial design. *Crit Care Med.* 2005;33(3 SUPPL.):217–22.
 11. Gajic O, Afessa B, Thompson BT, Frutos-Vivar F, Malinchoc M, Hubmayr RD. Prediction of death and prolonged mechanical ventilation in acute lung injury. *Crit Care.* 2007;11(3):1–7.
 12. Seeley E, McAuley DF, Eisner M, Miletin M, Matthay MA, Kallet RH. Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation. *Thorax.* 2008;63(11):994–8.
 13. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Brunet F, dkk. Early predictive factors of survival in the ARDS. *Am J Resp Crit Care Med.* 1998;158(1):1076–81.
 14. Kao HC, Lai TY, Hung HL, Chen YM, Chou PA, Fang WF, dkk. Sequential oxygenation index and organ dysfunction assessment within the first 3 days of mechanical ventilation predict the outcome of adult patients with severe acute respiratory failure. *Sci World J.* 2013;2013:413216.
 15. Balzer F, Menk M, Ziegler J, Pille C, Wernecke KD, Deja M, dkk. Predictors of survival in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): an observational study. *BMC Anesthesiol.* 2016;16(1):1–8.
 16. El-Khatib MF, Jamaledine GW. A new oxygenation index for reflecting intrapulmonary shunting in patients undergoing open-heart surgery. *Chest. Am College Chest Physici.* 2004;125(2):592–6.
 17. DesPrez K, McNeil JB, Wang C, Bastarache JA, Shaver CM, Ware LB. Oxygenation saturation index predicts clinical outcomes in ARDS. *Chest. Am College Chest Physici.* 2017;152(6):1151–8.
 18. Chen WL, Lin WT, Kung SC, Lai CC, Chao CM. The value of oxygenation saturation index in predicting the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Med.* 2018;7(8):205.
 19. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Int Soc Study Aging Male.* 2020;1–9.
 20. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated risk factors of mortality among COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Community Health.* 2020;45:1270–82.
 21. Dechert RE, Park PK, Bartlett RH. Evaluation of the oxygenation index in adult respiratory failure. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(2):469–73. doi: 10.1097/TA.0b013e3182ab0d27.
 22. Golombek SG, Young JN. ‘Efficacy of inhaled nitric oxide for hypoxic respiratory failure in term and late preterm infants by baseline severity of illness: a pooled analysis of

- three clinical trials. *Clini Therapeutics. Excerpta Medica Inc.* 2010;32(5):939–48.
23. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, dkk. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intens Care Med.* 2020;46(12):2200–11.
24. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J. An early PEEP/FIO₂ trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respirat Crit Care Med.* 2007;176(8):795–804. doi: 10.1164/rccm.200610-15340C.
25. Kao HC, Lai TY, Hung HL, Chen YM, Chou PA, Fang WF, dkk. Sequential oxygenation index and organ dysfunction assessment within the first 3 days of mechanical ventilation predict the outcome of adult patients with severe acute respiratory failure. *Sci World J.* 2013;2013:413216.