

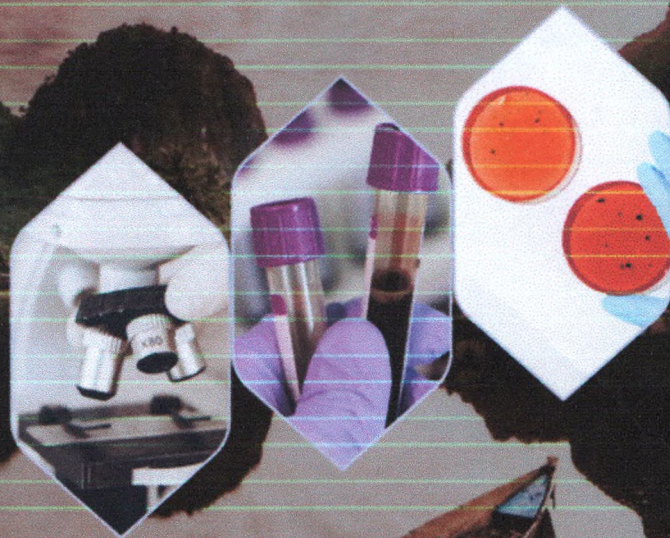


Kongres Nasional (KONAS) XI dan Pertemuan Ilmiah Tahunan (PIT) XXI

Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik
dan Kedokteran Laboratorium Indonesia

(PDS PatKLIn)

"Interprofessional Collaboration Towards Promotive, Preventive, Collaborative
and Rehabilitative Services in Laboratory Medicine"



**BUKU PANDUAN ACARA
DAN KUMPULAN ABSTRAK**

Makassar
19-22 Oktober 2022

Introp – 020. Perbedaan Kadar <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i> (VCAM-1) Berdasarkan Derajat Keparahan Pasien COVID-19 yang Dirawat di RSUP H. Adam Malik Medan	181
dr. Elvira	
Introp – 021. Hubungan Kadar Bilirubin Total dengan Mortalitas pada Pasien <i>Coronavirus Disease 2019</i>	183
dr. Suryo Nugroho Suhardi	
Introp – 022. Perbedaan Rerata Kadar Albumin Pasien <i>Coronavirus Disease 2019 Survivor</i> dan <i>Non-Survivor</i>	184
dr. Doan Atrya	
Introp – 023. Analisis Hubungan Kadar Magnesium Serum dengan Tingkat Keparahan Pasien <i>Corona Virus Disease</i> (COVID-19).....	185
dr. Muyadhil Nurindar	
Introp – 024. Hubungan Polimorfisme Promotor Gen IL-10 dnega Kadar IL-10 dan Kerentanan Tuberkulosis Paru Pada Etnis Minangkabau.....	187
dr. Debie Anggraini, Sp.PK	
Introp – 025. Penggunaan Pemeriksaan Laboratorium Sederhana Dan Parameter Klinis Untuk Membedakan Demam Dengue Dan Penyakit Demam Akut Lainnya Di Instalasi Gawat Darurat	189
dr. Putri Chadijah Tampubolon, Sp.PK	
Kimia – 001. Uji Kesesuaian Hasil Urinalisis Kimia FUS-100 Dibandingkan dengan Siemens CLINITEK ADVANTUS-2	190
dr. Felix Johono	
Kimia – 002. Pengaruh Asam Askorbat terhadap Hasil Pemeriksaan Kimia Uri Terotomatosasi Menggunakan BECKMAN-COULTER IRIS CHEM	192
dr. Calica Aghata Laksana	
Kmia – 003. Faktor-Faktor Pre-Analitik pada Penolakan Spesimen Analisis Gas Darah di Laboratorium Klinik Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung	194
dr. Lastri Supriatin	

HUBUNGAN KADAR BILIRUBIN TOTAL DENGAN MORTALITAS PADA PASIEN *CORONAVIRUS DISEASE* 2019

Suryo Nugroho Suhardi¹, Rikarni², Dwi Yulia²

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang.

²Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang.

siswoedihardio@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) disebabkan oleh virus *positive single-stranded RNA*. Manifestasi klinis COVID-19 tidak hanya didominasi oleh gejala saluran pernapasan tetapi dapat juga menunjukkan gejala kerusakan hati pada pasien COVID-19 derajat berat. Kerusakan hati yang terjadi dapat menyebabkan gagal hati akut dan mengakibatkan kematian. Pemeriksaan parameter penanda kerusakan hati seperti bilirubin total perlu dilakukan seiring meningkatnya mortalitas pada pasien COVID-19.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar bilirubin total dengan mortalitas pada pasien COVID-19.

Metode: Penelitian analitik *cross sectional* dilakukan pada 40 pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang mulai bulan Juli sampai Desember 2021. Pemeriksaan kadar bilirubin total menggunakan metode *colorimetric diazo*. Analisis bivariat menggunakan uji Mann-Whitney untuk melihat hubungan kadar bilirubin total dengan mortalitas.

Hasil: Rerata usia subjek penelitian yaitu 61,85 (1,40) tahun, dengan laki-laki sebanyak 65% dan perempuan 35%. Persentase mortalitas pada pasien COVID-19 adalah 65%. Median kadar bilirubin total yaitu 1,95 (0,5-2,8) mg/dL. Hubungan antara kadar bilirubin total dengan mortalitas pada pasien COVID-19 didapatkan nilai $p < 0,001$.

Diskusi: Terdapat hubungan antara kadar bilirubin total dengan mortalitas pada pasien COVID-19. Peneliti mendapatkan median kadar bilirubin total pada pasien COVID-19 yang meninggal relatif lebih tinggi yaitu 2,20 (1,4-2,8) mg/dL, dibandingkan dengan yang tidak meninggal yaitu 0,70 (0,5-1,6) mg/dL.

Simpulan: Hasil penelitian ini memperlihatkan terdapat hubungan kadar bilirubin total dengan mortalitas pada pasien COVID-19.

Kata kunci: bilirubin total, COVID-19, mortalitas

PERBEDAAN RERATA KADAR ALBUMIN PASIEN CORONAVIRUS DISEASE 2019 SURVIVOR DAN NON- SURVIVOR

Doan Atrya¹, Rikarni², Elvira Yusri²

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang.

²Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang.

doanatrya@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Infeksi SARS-CoV-2 dapat menginduksi respons inflamasi sehingga terjadi penurunan kadar albumin. Respons inflamasi pada pasien COVID-19 *non-survivor* lebih berat dibandingkan *survivor*. Kadar albumin digunakan sebagai prediktor awal menilai *outcome* dari COVID-19.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan menganalisis perbedaan rerata kadar albumin pada pasien COVID-19 *survivor* dan *non-survivor*.

Metode: Penelitian analitik *cross sectional* dilakukan terhadap 40 pasien COVID-19 *survivor* dan *non-survivor* di RSUP Dr. M. Djamil Padang Juli 2021 hingga September 2021. Kadar Albumin diperiksa dengan alat kimia klinik otomatis. Data dianalisis dengan uji non-parametrik Mann Whitney, bermakna jika $p < 0,05$.

Hasil: Rerata usia subjek penelitian 49,4 (16,3) tahun, dengan sebagian besar kasus terjadi pada laki-laki (67,5%). Median kadar albumin seluruh pasien COVID-19, COVID-19 *survivor*, dan COVID-19 *non-survivor* yaitu 3,2 (2,20–5,00) g/dL; 4,1 (3,0–5,0) g/dL; 2,9 (2,20–3,70) g/dL secara berurutan dengan nilai $p=0,001$.

Diskusi: Terdapat perbedaan rerata kadar albumin yang ditemukan pada pasien COVID-19 *survivor* dan *non-survivor*. Kadar albumin yang lebih rendah ditemukan pada pasien *non-survivor* yaitu 2,9 (2,20–3,70) dibandingkan dengan *survivor* yaitu 4,1 (3,0–5,0) g/dL.

Simpulan: Hasil penelitian ini memperlihatkan terdapat perbedaan rerata kadar albumin COVID-19 *survivor* dan *non-survivor*. Albumin pasien COVID-19 *non-survivor* lebih rendah dari *survivor*.

Kata Kunci: Albumin, COVID-19 *non-survivor*, COVID-19 *survivor*

HUBUNGAN KADAR BILIRUBIN TOTAL DENGAN MORTALITAS PADA PASIEN *CORONAVIRUS DISEASE 2019*

Suryo Nugroho Suhardi¹, Rikarni², Dwi Yulia²

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang.

²Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang.

siswoedihardjo@gmail.com

ABSTRAK

LATAR BELAKANG: *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) disebabkan oleh virus *positive single-stranded RNA*. Manifestasi klinis COVID-19 tidak hanya didominasi oleh gejala saluran pernapasan tetapi dapat juga menunjukkan gejala kerusakan hati pada pasien COVID-19 derajat berat. Kerusakan hati yang terjadi dapat menyebabkan gagal hati akut dan mengakibatkan kematian. Pemeriksaan parameter penanda kerusakan hati seperti bilirubin total perlu dilakukan seiring meningkatnya mortalitas pada pasien COVID-19.

TUJUAN: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar bilirubin total dengan mortalitas pada pasien COVID-19.

METODE: Penelitian analitik *cross sectional* dilakukan pada 40 pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang mulai bulan Juli sampai Desember 2021. Pemeriksaan kadar bilirubin total menggunakan metode *colorimetric diazo*. Analisis bivariat menggunakan uji Mann-Whitney untuk melihat hubungan kadar bilirubin total dengan mortalitas.

HASIL: Rerata usia subjek penelitian yaitu 61,85 (1,40) tahun, dengan laki-laki sebanyak 65% dan perempuan 35%. Persentase mortalitas pada pasien COVID-19 adalah 65%. Median kadar bilirubin total yaitu 1,95 (0,5-2,8) mg/dL. Hubungan antara kadar bilirubin total dengan mortalitas pada pasien COVID-19 didapatkan nilai $p < 0,001$.

DISKUSI: Terdapat hubungan antara kadar bilirubin total dengan mortalitas pada pasien COVID-19. Peneliti mendapatkan median kadar bilirubin total pada pasien COVID-19 yang meninggal relatif lebih tinggi yaitu 2,20 (1,4-2,8) mg/dL, dibandingkan dengan yang tidak meninggal yaitu 0,70 (0,5-1,6) mg/dL.

SIMPULAN: Hasil penelitian ini memperlihatkan terdapat hubungan kadar bilirubin total dengan mortalitas pada pasien COVID-19.

Kata kunci: bilirubin total, COVID-19, mortalitas

LATAR BELAKANG

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2)¹. World Health Organization (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi pada bulan Maret 2020 dan hingga Juli 2022, terdapat 562.450.000 kasus dan 6.375.000 kasus kematian di seluruh dunia. Infeksi COVID-19 menyebabkan keadaan darurat kesehatan karena tingginya angka penularan dan kasus kematian pada pasien kritis.²

Manifestasi klinis COVID-19 tidak hanya didominasi oleh gejala saluran pernapasan tetapi dapat juga menunjukkan gejala kerusakan hati pada pasien COVID-19 derajat berat. Manifestasi tersebut dapat dijumpai karena hati juga mengekspresikan reseptor ACE-2. Patogenesis kerusakan hati pada pasien COVID-19 belum diketahui sepenuhnya, kemungkinan melibatkan berbagai faktor. Mekanismenya mencakup kerusakan hati langsung oleh virus yang dimediasi ACE-2 di hati dan saluran empedu, respon inflamasi yang dimediasi imun, *microvascular thrombosis*, *Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury* (HIRI), atau memburuknya penyakit hati yang sudah ada.³

Kadar bilirubin merupakan penanda yang digunakan secara umum untuk monitoring kerusakan hati. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan peningkatan kadar bilirubin dengan keparahan penyakit dan mortalitas pada pasien COVID-19. Sejumlah pasien COVID-19 derajat berat dan kritis telah diteliti memiliki kadar bilirubin yang tinggi. Penelitian tentang hubungan kadar bilirubin dengan mortalitas pada pasien COVID-19 masih terbatas dan tidak meneliti lebih lanjut hubungan antara kadar bilirubin dengan mortalitas pada pasien COVID-19.⁵

Penelitian retrospektif oleh Hundt et al tentang hubungan antara biomarker kerusakan hati dengan mortalitas pasien COVID-19 pada 1.827 pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Yale-New Heaven USA, mendapatkan pasien dengan peningkatan kadar bilirubin total berhubungan dengan mortalitas (OR = 3,41; $p < 0,001$). Penelitian serupa yang dilakukan oleh Lei et al pada 7.029 pasien COVID-19 di 10 Rumah Sakit di China, mendapatkan *cut-off* kadar bilirubin total $> 3,7$ mg/dL sebagai prediktor kuat untuk mortalitas (HR= 7,98; IK 95% = 3,88-16,41; $p < 0,001$).^{5,6}

Penelitian retrospektif oleh Xu et al pada 1.003 pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Shanghai China, mendapatkan pasien dengan peningkatan kadar bilirubin total $> 2x$ ULN (*Upper Limit of Normal*) berkaitan dengan risiko mortalitas (HR= 54,6; IK 95% = 6,6 – 453,8; $p < 0,001$).⁷

Penelitian retrospektif oleh Rosalie et al tentang bilirubin total sebagai biomarker prediktor mortalitas pada 60 pasien COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang, mendapatkan korelasi sedang antara bilirubin total dengan mortalitas ($r = 0,574$).⁸

Penelitian Sun et al menunjukkan keterkaitan SARS-CoV-2 pada sel hati dan epitel saluran empedu melalui reseptor ACE-2 dalam replikasi virus dan menyebabkan kerusakan langsung pada sel. Kerusakan pada sel juga terjadi melalui mekanisme peningkatan stres oksidatif dan penurunan kemampuan hidup sel karena peningkatan kadar bilirubin.⁹

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* yang dilakukan di Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang terhitung sejak bulan Juli 2021 sampai Agustus 2022. Populasi adalah pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan pemeriksaan rt-PCR yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang, mulai Juli 2021 sampai Desember 2021. Sampel penelitian yang dipilih adalah populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu pasien berusia ≥ 18 tahun dan pasien/wali yang telah menandatangani *informed consent* saat admisi. Kriteria eksklusi yaitu pasien dengan penyakit hepatitis (A-E), hepatoselular karsinoma, sirosis hepatis, penyakit hati obstruktif serta penyakit hemolitik. Hasil pemeriksaan dianalisis dengan uji Mann Whitney. Hasil penelitian dianggap bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL

Hasil penelitian terhadap 40 pasien yang telah didiagnosis sebagai COVID-19. Parameter yang diperiksa adalah bilirubin total. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program komputer.

Tabel 3.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	f (%)	Rerata (SD)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	26 (65)	-
Perempuan	14 (35)	-
Usia (tahun)	-	61,85 (1,40)

Subjek penelitian sebanyak 40 orang dengan jumlah laki-laki 26 orang (65%) dan perempuan 14 orang (35%) dengan rerata usia yaitu 61,85 (1,40) tahun.

Hubungan kadar bilirubin total dengan mortalitas pada pasien COVID-19 dapat dilihat pada tabel 3.2

Tabel 3.2 Hubungan Kadar Bilirubin Total dengan Mortalitas

Variabel	Mortalitas		Nilai p
	Meninggal	Tidak Meninggal	
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
Bilirubin total	2,20 (1,40-2,80)	0,70 (0,50-1,60)	< 0,001

Median kadar bilirubin total pada pasien COVID-19 yaitu 1,95 mg/dL dengan kadar minimum 0,50 mg/dL dan kadar maksimum 2,80 mg/dL.

Jumlah subjek penelitian yang meninggal lebih banyak daripada yang tidak meninggal yaitu sebanyak 26 orang (65%) sedangkan subjek penelitian yang tidak meninggal sebanyak 14 orang (35%).

Median kadar bilirubin total pada pasien COVID-19 didapatkan perbedaan antara yang meninggal dengan yang tidak meninggal dimana median pada pasien yang meninggal lebih tinggi yaitu 2,20 mg/dL dibandingkan dengan pasien yang tidak meninggal yaitu 0,70 mg/dL ($p < 0,001$).

Data bilirubin total dilakukan uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk dan didapatkan tidak terdistribusi normal, dilakukan uji non parametrik Mann-Whitney dan didapatkan hasil signifikan ($p < 0,001$). Hasil uji statistik didapatkan terdapat hubungan antara kadar bilirubin total dengan mortalitas pada pasien COVID-19.

PEMBAHASAN

Subjek penelitian terbanyak adalah laki-laki sebanyak 26 orang (65%), sedangkan perempuan 14 orang (35%). Penelitian Xu et al tentang hubungan tes fungsi hati dengan mortalitas pada 1.003 pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Shanghai China, sejalan dengan penelitian ini yang mendapatkan subjek berjenis kelamin laki-laki sebanyak 602 orang (60%), sedangkan perempuan 401 orang (40%).⁷

Laki-laki mengekspresikan reseptor ACE 2 dengan jumlah yang lebih banyak dibandingkan perempuan, hal ini diduga menjadi penyebab tingkat keparahan penyakit pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan. Beberapa penelitian mendapatkan adanya perbedaan sistem imun baik non-spesifik maupun imun spesifik antara laki-laki dan perempuan dimana perempuan memiliki jumlah sel T CD4 yang lebih banyak, aktivitas sel T CD8 dan produksi sel B yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki.¹⁰

Rerata usia subjek penelitian adalah 61,85 (1,40) tahun dengan rentang usia 42-76 tahun. Penelitian Grasselli et al tentang karakteristik dan mortalitas pada 1591 pasien COVID-19 di Italia mendapatkan rerata usia 63 dengan rentang usia 56-70 tahun. Usia yang lebih tua berhubungan dengan risiko mortalitas kemungkinan disebabkan oleh respon imun yang turun seiring proses penuaan, termasuk fungsi dari sel T dan sel B.^{11,12}

Median kadar bilirubin total pada pasien COVID-19 yaitu 1,95 mg/dL dengan kadar minimum 0,5 mg/dL dan kadar maksimum 2,8 mg/dL. Penelitian Chu et al tentang analisis pola kerusakan hati dan mortalitas pada 838 pasien COVID-19 di China, mendapatkan peningkatan bermakna kadar bilirubin total pada 429 (51,2%) pasien ($p < 0,001$). Proporsi pasien yang mengalami peningkatan terjadi pada pasien dengan kerusakan hati dibandingkan tanpa kerusakan hati menunjukkan kerusakan hati pada pasien COVID-19 dapat menyebabkan peningkatan kadar bilirubin total.¹³

Jumlah subjek penelitian yang meninggal lebih banyak daripada yang tidak meninggal yaitu sebanyak 26 orang (65%) sedangkan subjek penelitian yang tidak meninggal sebanyak 14 orang (35%). Penelitian Guirao et al pada 50 pasien COVID-19 dengan keparahan penyakit yang berbeda mendapatkan jumlah subjek penelitian yang meninggal adalah 36 orang (72%) dan tidak meninggal 14 orang

(28%).¹⁴ RSUP Dr. M. Djamil merupakan RS rujukan perawatan COVID-19 dengan kondisi pasien rujukan yang menyebabkan persentase mortalitas tinggi.

Berdasarkan hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kadar bilirubin total pada pasien COVID-19 yang meninggal dengan yang tidak meninggal ($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan terdapat hubungan antara kadar bilirubin total dengan mortalitas pada pasien COVID-19. Peneliti mendapatkan median kadar bilirubin total pada pasien COVID-19 yang meninggal lebih tinggi yaitu 2,20 mg/dL dibandingkan dengan yang tidak meninggal yaitu 0,70 mg/dL dengan nilai $p < 0,001$. Penelitian Liu et al terkait bilirubin sebagai parameter potensial untuk keparahan penyakit pada 1.788 pasien COVID-19 di China, mendapatkan sebanyak 5,8% pasien meninggal memiliki kadar bilirubin total yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa peningkatan kadar bilirubin total (0,6%).⁴

Bilirubin merupakan produk katabolisme dari heme dan dieliminasi dengan cara di *uptake* oleh hati untuk kemudian dikonjugasikan. Kadar bilirubin telah digunakan secara luas sebagai parameter penanda kerusakan hati. Kerusakan hati pre-hepatik, hepatik maupun post-hepatik dapat menyebabkan peningkatan kadar bilirubin.¹⁵ Kerusakan hati yang berat (*acute liver injury*) merupakan salah satu penyebab mortalitas pada pasien COVID-19.¹⁶

SIMPULAN

Terdapat peningkatan kadar bilirubin total pada pasien COVID-19 yang meninggal dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang tidak meninggal. Parameter bilirubin total dapat dijadikan sebagai pemeriksaan rutin pada pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardi S *et al.* The Covid-19 Pandemic. Critical Review in *Clinical Laboratory Sciences*, vol. 57, no. 6. 2020 p: 365-388. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>
2. World Health Organization; 2022. Global Surveillance For Covid-19 Disease Caused By Human Infection With The 2019 Novel Coronavirus. Geneva.
3. Wang X, Lei J, Li Z, Yan L. Potential Effects of Coronaviruses On The Liver: An Update. In *Frontiers In Medicine*. Vol. 8. 2021. p: 651-658. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.651658>
4. Liu Z, Li J, Long W, Zeng W, Gao R, Zeng G, *et al.* Bilirubin Levels As Potential Indicator of Disease Severity In Coronavirus Disease Patients: A Retrospective Cohort Study. In *Front Med*. 2020. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.598870>
5. Hundt MA, Deng Y, Ciarlegio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal Liver Test In COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1.827 Patients In A Major U.S Hospital Network. In *Hepatology*, Vol. 72, No. 4. 2020. <https://doi.org/10.1002/hep.31487>
6. Lei F, Liu YM, Zhou F, Qin JJ, Zhang P, Zhu L, *et al.* Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality In COVID-19 In China. In *Hepatology*, Vol. 72. 2020. p: 389-398. <https://doi.org/10.1002/hep.31301>
7. Xu W, Huang C, Fei L, Li Q, Chen L. Dynamic Changes in Liver Function Tests and Their Correlation With Illnes Severity and Mortality in Patients With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. In *Clinical Interventions in Aging*, Vol. 16. 2021. P: 675-685. <https://doi.org/10.1278/clinag16-20-2>
8. Rosalie A, Iskandar A, Dewi NA. Performa Bilirubin Sebagai Prediktor Mortalitas Pada Pasien COVID-19 Di RSSA Malang. In *Repository Brawijaya Knowledge Garden*. 2021. <https://repository.ub.ac.id/id/eprint/189107>
9. Sun S, Cai X, Wang H *et al.* Abnormalities of Peropheral Blood System in Patiens With COVID-19 in Wenzhou. In *China Clin Chimica Acta*. Vol. 50, No. 7. 2020. p: 174-180. <https://doi.org/10.1076/j.chncc.2020-765>

10. Galbadage T, Peterson BM, Awada J, Buck AS, Ramirez DA, Wilson J, *et al.* Systematic Review And Meta-Analysis of Sex-Specific COVID-19 Clinical Outcomes. In *Frontiers In Medicine*. Vol. 7. 2020. p:348. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00238>
11. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, *et al.* Baseline Characteristics And out comes of 1591 Patients Infected With SARS CoV-2 Admitted to ICUs of The Lombardy Region, Italy. In *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
12. 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. In *The Lancet*, Vol. 395(10229). 2020. p.1054-1062, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
13. Chu H, Bai T, Chen L, Hu L, Xiao L, Zhu R, *et al.* Multicenter Analysis of Liver Injury Patterns And Mortality In COVID-19. In *Frontiers In Medicine*. 2020. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.584342>
14. Guirao JJ, Cabrera CM, Jimenez N, Rincon, L, Rincon L, Urra, JM. High Serum IL-6 Values Increase The Risk of Mortality and The Severity of Pneumonia in Patients Diagnosed with COVID-19. In *Molecular Immunology*, Vol. 128. 2020. Spanyol: Elsevier, p: 64-68. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.10.006>
15. Lidofsky SD.2021. Jaundice In *Sleisenger and Fordtrand's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 11th ED, Editors: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Rubin DT and Wilcox CM, Canada: Elsevier, p:313-323
16. Trypsteen W, van Cleemput J, van Snippenberg W, Gerlo S, Vandekerckhove L. Where abouts of SARS CoV-2 In The Human Body: Systemic Review. In *Plos Pathog* Vol. 16. No. 10. 2020. p:1-26. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009037>

PERBEDAAN RERATA KADAR ALBUMIN PASIEN *CORONAVIRUS DISEASE 2019 SURVIVOR* DAN *NON-SURVIVOR*

Doan Atrya¹, Rikarni², Elvira Yusri²

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas
Andalas/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang.

²Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas
Andalas/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang.

doanatrva@gmail.com

ABSTRAK

LATAR BELAKANG: *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Infeksi SARS-CoV-2 dapat menginduksi respons inflamasi sehingga terjadi penurunan kadar albumin. Respons inflamasi pada pasien COVID-19 *non-survivor* lebih berat dibandingkan *survivor*. Kadar albumin digunakan sebagai prediktor awal menilai *outcome* dari COVID-19.

TUJUAN: Penelitian ini bertujuan menganalisis perbedaan rerata kadar albumin pada pasien COVID-19 *survivor* dan *non-survivor*.

METODE: Penelitian analitik *cross sectional* dilakukan terhadap 40 pasien COVID-19 *survivor* dan *non-survivor* di RSUP Dr. M. Djamil Padang Juli 2021 hingga September 2021. Kadar Albumin diperiksa dengan alat kimia klinik otomatis. Data dianalisis dengan uji non-parametrik Mann Whitney, bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL: Rerata usia subjek penelitian 49,4 (16,3) tahun, dengan sebagian besar kasus terjadi pada laki-laki (67,5%). Median kadar albumin seluruh pasien COVID-19, COVID-19 *survivor*, dan COVID-19 *non-survivor* yaitu 3,2 (2,20–5,00) g/dL; 4,1 (3,0–5,0) g/dL; 2,9 (2,20–3,70) g/dL secara berurutan dengan nilai $p=0,001$.

DISKUSI: Terdapat perbedaan rerata kadar albumin yang ditemukan pada pasien COVID-19 *survivor* dan *non-survivor*. Kadar albumin yang lebih rendah ditemukan pada pasien *non-survivor* yaitu 2,9 (2,20–3,70) dibandingkan dengan *survivor* yaitu 4,1 (3,0–5,0) g/dL.

SIMPULAN: Hasil penelitian ini memperlihatkan terdapat perbedaan rerata kadar albumin COVID-19 *survivor* dan *non-survivor*. Albumin pasien COVID-19 *non-survivor* lebih rendah dari *survivor*.

Kata kunci: Albumin, COVID-19 *non-survivor*, COVID-19 *survivor*

LATAR BELAKANG

Coronavirus merupakan patogen yang menyerang sistem pernapasan manusia. Pada akhir Desember 2019 di Wuhan sejumlah pasien dirawat di rumah sakit dengan diagnosis awal pneumonia yang masih belum diketahui penyebabnya. World Health Organization (WHO) kemudian menamakan penyakit tersebut sebagai *Novel Viral Pneumonia Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), sedangkan virus penyebab penyakit tersebut dinamakan "*Severe Acute Coronavirus-2*" (SARS-CoV-2) oleh *International Committee on Taxonomy of Viruses*. Data dari WHO hingga tanggal 29 Juli 2022 terdapat 572.239.451 kasus dan 6.390.401 kasus kematian di seluruh dunia. Infeksi COVID-19 menyebabkan keadaan darurat kesehatan karena tingginya angka penularan dan kasus kematian pada pasien kritis.^{1,2}

Infeksi COVID-19 memiliki spektrum penyakit yang luas, mulai dari infeksi tanpa gejala hingga penyakit yang mengancam jiwa. Penyakit ini dapat berkembang pesat menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), koagulopati, syok septik, dan bahkan kematian pada pasien dengan infeksi berat. Identifikasi dini pasien COVID-19 berisiko tinggi diperlukan untuk mendorong intervensi medis yang sesuai untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas di rumah sakit sehingga skrining pasien berisiko tinggi tersebut menjadi suatu tantangan.^{3,4}

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 menginduksi terjadinya respon inflamasi berdasarkan beberapa penelitian. Respon inflamasi dapat mempengaruhi sintesis albumin. Penelitian oleh Galvan et al tentang albumin sebagai penanda prognostik pasien COVID-19 di Rumah Sakit mendapatkan bahwa albumin dapat digunakan sebagai prediktor yang efektif terhadap pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit. Kadar serum albumin (SA) dipengaruhi oleh penyakit akut,

terutama dalam kaitannya dengan peradangan sistemik. Kadar albumin biasanya rendah pada peradangan sistemik.^{5,6}

Mekanisme yang mendasari penurunan kadar albumin dapat disebabkan oleh beberapa hal. Penurunan kadar albumin dapat disebabkan keadaan hiperkatabolik pada penyakit akut. Penyebab kedua yaitu sintesis hati meningkat dalam proses inflamasi. Albumin yang terdapat di sirkulasi rendah karena peningkatan permeabilitas kapiler, dengan konsekuensi hilangnya molekul transmembran ke ruang interstisial. Mekanisme ketiga terkait inflamasi yang menyebabkan hipoalbuminemia adalah peningkatan degradasi intraseluler hepatik dan predominan, dengan konsekuensi berkurangnya waktu paruh albumin yang menyebabkan penurunan pada kandungan albumin tubuh.⁶

Penelitian Violi et al yang berjudul *Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19* tahun 2020 mendapatkan pasien yang meninggal mengalami peningkatan kadar D-dimer, CRP (hs-CRP) dan nilai albumin yang lebih rendah dibandingkan pasien yang selamat. Peneliti mendapatkan albumin (*hazard ratio* [HR]: 0,38, interval kepercayaan 95% [IK]: 0,23-0,63, $p < 0,001$) dan usia (HR: 1,03, 95% CI: 1,01–1,06, $p = 0,001$) secara independen terkait dengan peningkatan resiko kematian. Violi et al mendapatkan hipotesis bahwa analisis albumin dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko kematian yang lebih tinggi pada pasien COVID-19.⁷

Penelitian Huang et al, menunjukkan perbedaan albumin cukup besar antara pasien *survivor* dan yang *non-survivor* ($37,6 \pm 6,2$ vs $30,5 \pm 4,0$, $P < .001$). Analisis multivariansi menunjukkan hipoalbuminemia (OR, 6.394; 95% IK, 1.315-31.092) berhubungan dengan hasil akhir COVID-19.⁸

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai hubungan kadar albumin dengan mortalitas pasien Covid-19 di RSUP. Dr. M Djamil Padang untuk mendapatkan informasi bagi klinisi dan menilai keparahan dan progresivitas penyakit.

METODE

Penelitian ini adalah suatu penelitian analitik dengan rancangan kohort retrospektif yang dilakukan di Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang terhitung bulan Juli 2021 sampai Agustus 2022. Populasi adalah semua pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada bulan Juli hingga September 2021. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu data pasien COVID-19 dewasa (lebih dari 18 tahun) dan telah menandatangani *inform consent* saat admisi. Kriteria eksklusi meliputi penyakit keganasan, pankreatitis, penyakit ginjal kronik, penyakit hepar dan malnutrisi. Hasil pemeriksaan dianalisis dengan uji non-parametrik Mann Whitney. Hasil penelitian dianggap bermakna jika $p < 0,05$

HASIL

Hasil penelitian terhadap 40 pasien yang telah didiagnosis sebagai COVID-19 dengan manifestasi klinis berat dan kritis. Parameter yang di periksa adalah kadar albumin. Data yang di peroleh dianalisis menggunakan program komputer.

Tabel 3.1 Karakteristik Subjek Penelitian.

Variabel	f (%)	Rerata (SD)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	27 (67,5)	
Perempuan	13 (32,5)	
Umur (tahun)		49 (16)
<i>Survivor</i>	20 (50)	
<i>Non-survivor</i>	20 (50)	

Subjek penelitian sebagian besar (67,5%) adalah laki-laki. Rerata umur 49 tahun (19-74 tahun). Subjek penelitian *survivor* Covid-19 (50%) dan *non-survivor* Covid-19 (50%).

Hasil kadar albumin pada seluruh subjek ditampilkan pada tabel 3.2

Tabel 3.2 Kadar Albumin Pasien COVID-19 Survivor dan Non-survivor

Kadar Albumin pada Kelompok	Median (min-maks)	Nilai p
Survivor	4,10 (3,0 – 5,0)	<0,001
Non-survivor	2,90 (2,20 – 3,70)	
Total	3,20 (2,20 – 5,00)	

Median albumin seluruh subjek penelitian didapatkan 3,20 dengan nilai terendah 2,20 dan nilai tertinggi 5,00. Median kadar albumin pada kelompok *survival* 4,10 dengan nilai terendah 3,00 dan nilai tertinggi 5,00. Median kadar albumin pada kelompok non-survival 2,90 dengan nilai terendah 2,20 dan nilai tertinggi 3,70.

Data kadar albumin dilakukan uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk dan didapatkan tidak terdistribusi normal, dilakukan uji non-parametrik Mann Whitney dan didapatkan hasil signifikan ($P < 0,001$). Hasil uji statistik didapatkan perbedaan bermakna rerata kadar albumin antara pasien *survivor* dan *non-survivor* COVID-19.

PEMBAHASAN

Subjek terbanyak adalah laki-laki sebanyak 27 orang (67,5%), sedangkan perempuan sebanyak 13 orang (32,5%). Hasil penelitian ini hampir sama dengan beberapa penelitian antara lain penelitian Violi et al di Italia terhadap 319 pasien COVID-19 dengan perbedaan rerata kadar albumin pada kasus *survivor* dan *non-survivor* yaitu laki-laki sebanyak 193 orang (60,5%), sedangkan perempuan sebanyak 126 orang (39,5%) dan penelitian Rica et al di Spanyol terhadap 48 pasien COVID-19 yaitu laki-laki sebanyak 32 orang (67%), sedangkan perempuan sebanyak 16 orang (33%). SARS-COV-2 berikatan dengan reseptor *Angiotensin converting enzymes 2* (ACE2) untuk dapat memasuki sel host. Laki-laki diketahui mengekspresikan reseptor ACE2 dalam *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS) yang lebih banyak dari perempuan dan mempengaruhi tingkat keparahan dari penyakit COVID-19.^{7,9,10}

Rerata umur subjek penelitian adalah 49 tahun dengan rentang 19-74 tahun. Hasil penelitian ini hampir sama dengan yang dilakukan oleh Rica et al tentang kadar albumin rendah terhadap *outcome* pada pasien COVID-19 didapatkan rerata umur 66 tahun dengan rentang 33-88 tahun dan penelitian yang dilakukan oleh Huang et al tentang hipoalbuminemia untuk memprediksi *outcome* pada COVID-19 didapatkan rerata umur 53 tahun.^{8,9}

Median kadar albumin kelompok *survivor* 4,1. Penelitian yang dilakukan oleh Huang et al dari 299 pasien terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 283 pasien dengan *outcome survival* memiliki nilai albumin 3,76, sedangkan Penelitian yang dilakukan Violi et al dari 319 pasien terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 255 pasien dengan *outcome survival* menunjukkan nilai albumin 3,49.^{7,8}

Median kadar albumin kelompok *non-survivor* 2,9. Penelitian yang dilakukan oleh Huang et al dari 299 pasien terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 16 pasien dengan *outcome non-survival* memiliki nilai albumin 3,5, sedangkan penelitian yang dilakukan Violi et al dari 319 pasien terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 64 pasien dengan *outcome non-survival* menunjukkan nilai albumin 3,3.^{7,8}

Hasil penelitian ini terdapat perbedaan bermakna ($P < 0,001$) median kadar albumin pasien COVID-19 *survivor* dan *non-survivor*. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar albumin dengan *outcome* penyakit COVID-19. Kadar albumin serum yang rendah berhubungan dengan keparahan penyakit inflamasi. Kadar albumin lebih rendah ditemukan pada pasien *non-survivor* dibandingkan *survivor*. Hal ini diduga pada pasien COVID-19 terjadi gangguan sintesis albumin di hati oleh mediator inflamasi dan juga kerusakan pada hati akibat infeksi COVID-19. Respons inflamasi dan kerusakan hati pada pasien *survivor* pada pasien *non-survivor* lebih berat dari pasien *survivor*. Badai sitokin yang terjadi semakin memperberat kerusakan hati sehingga sintesis albumin semakin terganggu.^{6,7}

Albumin sebagai protein yang memberikan efek homeostasis penting seperti pemeliharaan tekanan onkotik koloid, transportasi molekul intravaskuler, metabolisme lipid, trombosis dan peradangan. Pengurangan tekanan onkotik koloid karena

hipoalbuminemia berkontribusi pada cedera paru dan meningkatkan resiko kematian. Pasien dengan hipoalbuminemia memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi dan tinggal di rumah sakit lebih lama.^{3,6}

SIMPULAN

Terdapat perbedaan kadar rerata albumin pasien *survivor* dan *non-survivor*. Kadar albumin pada pasien *non-survivor* lebih rendah dari *survivor*. Kadar albumin dapat dijadikan data tambahan untuk memperkirakan outcome pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Atmaja KS, Wicaksana AA, Putra IW, Putra WW, 2021. Hubungan Konsentrasi Serum C-Reactive Protein dan D-dimer dengan Dearajat Keparahan dan Mortalitas Pasien COVID-19. In Intisari Sains Medis Volume 12, Number 2: 680-685
2. World Health Organization, 2022. WHO Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Dashboard. WHO Health Emergency Dashboard, Available at <https://covid19.who.int>.
3. Paliogianis P, Mangoni AA, Cangemi M, Fois AG, Carru C, Zinellu A, 2020. Serum albumin concentrations are associated with disease severity and outcomes in coronavirus 19 disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. In Clinical and Experimental Medicine 21:343-354
4. Zerbato V, Sanson G, De Luca M, Di Bella S, di Masi A, Caironi P, *et al*, 2022. The Impact of Serum Albumin Levels on COVID-19 Mortality. *Infectious Disease Reports*, 14(3), 278-286.
5. Galvañ V, Gomez F, Quesada J, Rivas M, Montes J, Corral J, *et al*, 2021. C-Reactive Protein and Serum Albumin Ratio: A Feasible Prognostic Marker in Hospitalized Patients with COVID-19. *Biomedicines* 10.6: 1393.
6. Rabbani G, Ahn SN, 2021. Roles of Human Serum Albumin in Prediction , Diagnose and Treatment of COVID-19. In International Journal of Biological Macromolecules. Page: 948-955.
7. Violi F, Cangemi R, Romiti G. F, Ceccarelli G, Oliva A, Alessandri F, *et al*, 2021. Is albumin predictor of mortality in COVID-19? Mary Ann Liebert, Inc
8. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, *et al*, 2020.

Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and comorbidity. *Journal of medical virology*, 92(10), 2152-2158.

9. Rica RD, Borges M, Aranda M, Castillo A, Socias A, Payeras A, *et al*, 2020. Low Albumin Level Are Associated with Poorer Outcomes in a Case Series of COVID-19 Patients Spain: A Retrospective Cohort Study. In MDPI *Journal Microorganism*
10. Galbadage T, Peterson BM, Awada J, Buck AS, Ramirez DA, Wilson J, *et al*, 2020. Systematic Review and Meta Analysis of Sex Specific COVID-19 Clinical Outcomes. In *Frontiers in Medicine* Volume 7