

ARTIKEL PENELITIAN

Korelasi Ferritin Serum dengan Rasio PaO₂/FiO₂ Pada Pasien COVID-19 Derajat Kritis

Chairunnisa Kusumawardhani¹, Rikarni^{2,3}, Dwi Yulia^{2,3}

1. Program Studi Patologi Klinik Program Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas;
2. Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Andalas;
3. KSM Patologi Klinik RSUP Dr. M. Djamil Padang

Korespondensi: Rikarni; email: rikarni_dr@yahoo.com ; No. Hp: 08126616240

Abstrak

Tujuan: Penelitian bertujuan untuk mengetahui korelasi ferritin dengan rasio PaO₂/FiO₂ pada pasien COVID-19 terkonfirmasi dengan derajat kritis. **Metode:** Penelitian analitik potong lintang. Pemeriksaan ferritin dilakukan dengan metode ELFA dan rasio PaO₂/FiO₂ dihitung otomatis dengan blood gas analyzer. Data dianalisis dengan metode statistik uji korelasi Pearson, dinyatakan bermakna jika didapatkan nilai $p < 0,05$. **Hasil:** Sampel terdiri dari 85 orang yaitu 46 laki-laki dan 39 perempuan. Rerata usia subjek 55,8(13,7) tahun. Rerata kadar ferritin 895,06(516,048) ng/ml. Median dari rasio PaO₂/FiO₂=91,50 mmHg, rentang 42-296 mmHg. Hasil uji korelasi Pearson didapatkan korelasi kadar ferritin dan log rasio PaO₂/FiO₂ pada pasien COVID-19 derajat kritis $r=-0,076$, $p=0,487$. Rerata kadar ferritin meningkat pada penelitian ini. Korelasi kadar ferritin dengan rasio PaO₂/FiO₂ pada pasien COVID-19 derajat kritis menunjukkan hasil tidak bermakna dengan korelasi sangat lemah. **Kesimpulan:** Tidak terdapat korelasi antara kadar ferritin dan rasio PaO₂/FiO₂ pada pasien COVID-19 derajat kritis.

Kata kunci: COVID-19; ferritin; rasio PaO₂/FiO₂

Abstract

Aim: This study aimed to determine correlation of ferritin levels and PaO₂/FiO₂ ratio in critically ill COVID-19 patients. **Method:** Cross-sectional analytical research design. Serum ferritin was measured using ELFA method and PaO₂/FiO₂ ratio was calculated automatically using blood gas analyzer. The data were analyzed using the Pearson correlation test, declared significant if the p value < 0.05 . **Results:** Sample consisted of 85 people, 46 men and 39 women. Mean age was 55.8(13.7) years. Mean serum ferritin levels=895.06(516.048) ng/ml. Median of ratio PaO₂/FiO₂=91.50(42-296) mmHg. Pearson correlation test between serum ferritin levels and log PaO₂/FiO₂ ratio in critically ill COVID-19 patients showed $r=-0.076$, $p=0.487$. Mean ferritin levels increased in this study. Hyperferritinemia can be used as severe inflammation marker in COVID-19. Correlation of ferritin levels with PaO₂/FiO₂ ratio in critically ill COVID-19 patients showed insignificant results with very weak correlations. **Conclusion:** This study shows no correlation between ferritin levels and PaO₂/FiO₂ ratio in critically ill COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19; serum ferritin; PaO₂/FiO₂ ratio

PENDAHULUAN

Coronavirus disease 19 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), virus baru yang ditemukan di Wuhan, China pada bulan Desember 2019. WHO mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi global pada tahun 2020.¹ SARS-CoV-2 adalah virus RNA rantai tunggal. Transmisi virus ini melalui aerosol, droplet atau kontak langsung dengan pasien COVID-19 tanpa gejala atau bergejala. Tanda dan gejala COVID-19 adalah gejala pernapasan akut seperti demam, batuk, dan sesak napas. Rerata periode inkubasi COVID-19 selama 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Derajat penyakit ini dikategorikan menjadi ringan, sedang, berat, dan kritis. Pasien COVID-19 derajat kritis dapat mengalami gejala *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).^{2,3}

Pemahaman mengenai patogenesis COVID-19 masih diselidiki dan banyak penelitian yang meneliti mengenai biomarker laboratorium pada penyakit ini. Data terbaru mengindikasikan bahwa pasien COVID-19 mengalami peningkatan kadar feritin. Hiperferitinemia yang disebabkan oleh inflamasi berat akibat infeksi merupakan penanda untuk mengenali pasien risiko tinggi. Hiperferitinemia dihubungkan dengan mortalitas yang tinggi pada pasien perawatan di ruang rawat intensif.⁴

Feritin merupakan penanda inflamasi dan protein aktif dalam badai sitokin yang menjadi penanda COVID-19 berat. Mekanisme umpan balik antara feritin dengan sitokin terlihat dalam kontrol pro inflamasi dan anti inflamasi. Sitokin dapat mengekspresikan feritin dan feritin dapat menginduksi ekspresi sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi.⁵

Rasio tekanan parsial oksigen arteri (PaO₂) dan fraksi oksigen inspirasi (FiO₂) saat ini digunakan untuk menilai tingkat keparahan gagal napas pada pasien dengan ARDS. Rasio PaO₂/FiO₂ diusulkan sebagai penanda prognostik pada COVID-19.⁶

Pasien COVID-19 berat dan kritis mengalami respon imun inflamasi berlebihan yang ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi yang tinggi. Badai sitokin menjadi penyebab terjadinya *lung injury* dan ARDS.⁷ ARDS melibatkan kegagalan pernapasan akibat *non-cardiogenic pulmonary edema* yang memerlukan ventilasi mekanik karena hipoksia berat dan kesulitan bernapas. Sekitar 10-20% pasien COVID-19 kritis akan mengalami kegagalan fungsi paru yang menimbulkan tingginya morbiditas dan mortalitas.⁸

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara kadar feritin serum dengan rasio PaO₂/FiO₂ pada pasien COVID-19 derajat kritis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

METODE

Penelitian analitik dengan rancangan potong lintang dilakukan di Instalasi Laboratorium Sentral dan ruang rawat ICU COVID-19 RSUP Dr. M. Djamil Padang sejak Agustus 2022 hingga Februari 2023. Populasi penelitian adalah pasien yang didiagnosis COVID-19 terkonfirmasi yang melakukan pemeriksaan di Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi, yaitu pasien COVID-19 yang didiagnosis derajat kritis yang oleh klinisi dan berusia >18 tahun. Kriteria eksklusi, yaitu subjek yang memiliki riwayat anemia, thalassemia, asma, dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK).

Pengambilan darah vena sebanyak 3 mL ke dalam tabung *clot activator* dengan gel *separator* kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit untuk pemeriksaan feritin dan 3 ml darah dalam tabung heparin untuk pemeriksaan AGD. Pemeriksaan feritin menggunakan metode *Enzyme Linked Fluorescent Immunoassay* (ELFA) dan Prinsip pemeriksaan adalah dengan menggunakan *hydrogen ion selective glass membrane* untuk mengukur pH, *modified pH sensor* untuk mengukur PCO₂, *amperometer current sensor* untuk mengukur PO₂, resistansi elektrik untuk mengukur hematokrit, fotometri untuk mengukur hemoglobin dan *fiber optic* untuk mengukur SO₂.

Data univariat disajikan dalam frekuensi (%). Uji normalitas dilakukan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	f (%)	Median (min-maks)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	46 (54,1)	
Perempuan	39 (45,9)	
Usia (tahun)		59 (19 – 78)
ARDS Ringan	7 (8,2%)	
ARDS Sedang	25 (29,4)	
ARDS Berat	53 (62,4)	

Subjek penelitian terbanyak adalah laki-laki (54,1%) dengan median usia 59 tahun. Subjek pada kelompok usia 18-30 tahun sebanyak 7 orang (8,2%), kelompok usia 31-45 tahun sebanyak 10 orang (11,8%), kelompok usia 46-60 tahun sebanyak 30

Data yang tidak terdistribusi normal, dinormalkan dengan menggunakan logaritma. Parameter terukur disajikan dalam bentuk mean (SD) atau median (min-maks). Analisis bivariat antara kadar feritin dan log rasio PaO₂/FiO₂ dilakukan menggunakan uji korelasi Pearson. Korelasi dinyatakan bermakna jika nilai $p < 0,05$ dan dianggap memiliki korelasi yang baik jika nilai kekuatan korelasi mendekati satu. Arah korelasi positif menunjukkan semakin tinggi rasio PaO₂/FiO₂, semakin tinggi kadar feritin. Korelasi negatif menunjukkan semakin tinggi rasio PaO₂/FiO₂, semakin rendah kadar feritin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis statistik terhadap 85 pasien COVID-19 derajat kritis ditunjukkan dalam Tabel 1.

orang (35,3%) dan kelompok usia >60 tahun sebanyak 38 orang (44,7%). Semua subjek penelitian memiliki rasio PaO₂/FiO₂ <300 mmHg. Pasien dengan ARDS ringan 7 orang (8,2%), ARDS sedang 25 orang (29,4%), dan ARDS berat 53 orang (62,4%).

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Feritin dan Rasio PaO₂/FiO₂

Variabel	Rerata (SD)	Median (min-maks)
Feritin (µg/L)	895,06 (516,048)	
Rasio PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)		91,5 (42 – 296)

Hasil pemeriksaan feritin dan rasio PaO₂/FiO₂ ditunjukkan pada Tabel 2. Rerata kadar feritin didapatkan 895,06 (516,048)

µg/L dengan rentang 95-2.000 µg/L. Sebanyak 15 subjek (17,6%) memiliki kadar feritin normal. Median rasio PaO₂/FiO₂

didapatkan 91,5 (42 – 296) mmHg. Korelasi kadar feritin dan rasio PaO₂/FiO₂ diolah dalam bentuk korelasi kadar feritin dan log rasio PaO₂/FiO₂. Hasil uji korelasi

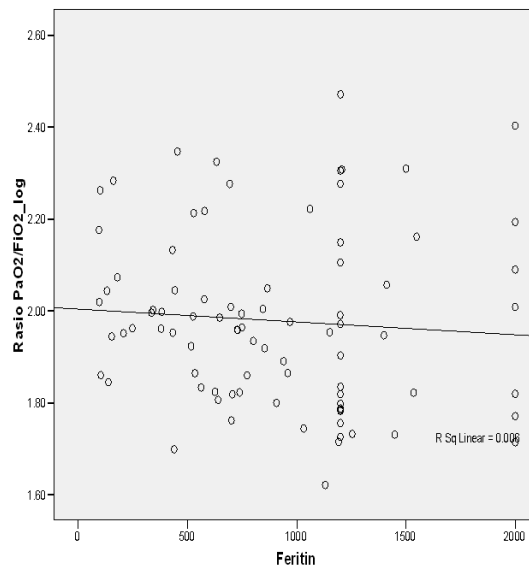
ditampilkan pada Tabel 3 dan Gambar 1. Uji korelasi menunjukkan korelasi sangat lemah dan tidak bermakna secara statistik ($r = -0,076$, $p = 0,487$).

Tabel 3. Korelasi Pearson antara Kadar Feritin dan Rasio PaO₂/FiO₂

Variabel	r	Nilai P
Feritin	-0,076	0,487
Log rasio PaO ₂ /FiO ₂		

Subjek penelitian terbanyak adalah laki-laki (54,1%) dengan median umur 59 tahun (rentang 19–78 tahun). Penelitian oleh Poggiali *et al.* mendapat laki-laki lebih banyak dari perempuan masing-masing 74% dan 26%. Jenis kelamin laki-laki merupakan proporsi terbanyak penderita COVID-19 derajat kritis. Rerata umur pada penelitian tersebut 63,1 tahun.⁹ Penelitian oleh Liang *et al.* menunjukkan median umur pada pasien ARDS lebih tinggi dari tidak ARDS, masing-

masing 69 tahun dan 54 tahun. Peningkatan usia merupakan salah satu komorbid terbanyak pada COVID-19 derajat kritis.⁸ Rerata kadar feritin pada penelitian ini adalah 895,06 (516,048) µg/L dengan nilai minimal 95 µg/L dan nilai maksimal 2.000 µg/L. Penelitian oleh Khan *et al.* menunjukkan median kadar feritin adalah 978 µg/L dengan nilai minimal 7,71 µg/L dan nilai maksimal 5.862 µg/L.¹⁰



Gambar 1. Diagram Tebar Nilai Feritin dan Log Rasio PaO₂/FiO₂ pada COVID-19 Derajat Kritis

Median rasio PaO₂/FiO₂ didapatkan 91,5 (42–296) mmHg. Semua subjek penelitian memiliki rasio PaO₂/FiO₂ <300 mmHg. Pasien dengan ARDS ringan 7 orang (8,2%), ARDS sedang 25 orang (29,4%), dan ARDS berat 53 orang (62,4%). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian

oleh Poggiali *et al.* yang mendapatkan rasio PaO₂/FiO₂ antara 200-300 mmHg (ARDS

ringan) sebesar 45%, 18% antara 100-200 mmHg (ARDS sedang), dan 6% <100 mmHg (ARDS berat).⁹

Infeksi virus menstimulasi sistem imun *host* yang menginisiasi aktivasi sistem imun

alamiah sehingga dapat mengenali pola molekular patogen SARS-CoV-2. Kegagalan responss imun alamiah dalam mengeliminasi virus menyebabkan aktivasi respon imun adaptif. Induksi respon imun alamiah dan adaptif menstimulasi makrofag. Makrofag yang teraktivasi akan memproduksi sitokin proinflamasi dan anti inflamasi. Makrofag yang teraktivasi juga akan mensekresi feritin. Feritin kemudian melepas besi sehingga akan mengakibatkan peningkatan kadar besi bebas. Besi akan menyebabkan inflamasi dan kerusakan oksidatif paru.^{11,12}

Inflamasi paru ditandai dengan adanya gangguan pertukaran oksigen dan karbon dioksida.¹² *Acute respiratory distress syndrome* secara teori ditandai dengan gangguan pertukaran gas berat yang akan menyebabkan hipoksemia progresif berat, dispnoe, dan gangguan ekskresi karbon dioksida.¹¹ Kategori ARDS dibagi menjadi 3 berdasarkan kriteria Berlin menggunakan *partial pressure of oxygen (PaO₂) / initial fraction of inspired oxygen (FiO₂)*.⁸ Penelitian oleh Sharkey *et al.* terhadap 42 pasien dengan *multiple trauma* berat mendapatkan tidak adanya korelasi antara feritin dengan rasio PaO₂/FiO₂. Penelitian ini menyatakan bahwa feritin meningkat karena proses trauma dan sintesis feritin diinduksi oleh sitokin proinflamasi yang mencerminkan adanya proses inflamasi berlebihan.¹³ Keterbatasan penelitian ini adalah pemilihan subjek hanya berdasarkan kadar feritin sehingga tidak dapat menggambarkan proses inflamasi secara keseluruhan.

SIMPULAN

Rerata kadar feritin 895,06 (516,048) µg/L, median rasio PaO₂/FiO₂ 91,5 (42–296) mmHg. Tidak terdapat korelasi antara feritin serum dengan rasio PaO₂/FiO₂ pada pasien COVID-19 derajat kritis.

DUKUNGAN FINANSIAL

Penulis tidak mendapat dana bantuan dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada pihak-pihak yang terlibat dalam penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Carubbi F, Salvati L, Alunno A, Maggi F, Borghi E, Mariani R, *et al.* 2021. Ferritin is associated with the severity of lung involvement but not with worse prognosis in patients with COVID-19: data from two Italian COVID-19 units. *Sci Rep* 2021; 11, 4863.
2. World Health Organization. 2021. *Background in Clinical Management of COVID-19: Living Guidance*. Geneva: WHO. p.9; 19–20.
3. Aryani, D., Pramatik, D.N. Comparison between Neutrophil Lymphocyte Ratio and Derived Neutrophil Lymphocyte Ratio as the Risk Factor of COVID-19. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2021, 27(3): 260-264.
4. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen S, *et al.* 2020. Ferritin in The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020; 34: e23618.
5. Carubbi, F., Salvati, L., Alunno, A., Maggi, F., Borghi, E., Mariani, R., *et al.* Ferritin is associated with the severity of lung involvement but not with worse prognosis in patients with COVID-19: data from two Italian COVID-19 units. *Sci Rep*. 2021 11, 4863.
6. Prediletto I, D'antoni I, Carbonara P, Dan

- iele F, Dongili R, Flore R, *et al.* 2021. Standardizing pao₂ for paco₂ in p/f ratio predicts in-hospital mortality in acute respiratory failure due to covid-19: a pilot prospective study. *European journal of internal medicine*. P: 1-7.
7. Martinez Mesa A, Cabrera César E, Martín-Montañez E, Sanchez Alvarez E, Lopez PM, Romero-Zerbo Y, Garcia-Fernandez M, Velasco Garrido JL. Acute Lung Injury Biomarkers in the Prediction of COVID-19 Severity: Total Thiol, Ferritin and Lactate Dehydrogenase. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jul 29;10(8):1221.
 8. Liang M, He M, Tang J, He X, Liu Z, Feng S, Chen P, Li H, Xue Y, Bai T, Ma Y, Zhang J. Novel risk scoring system for predicting acute respiratory distress syndrome among hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *BMC Infect Dis*. 2020 Dec 17;20(1):960.
 9. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, Nuccetelli M, Vadacca GB, Guidetti D, Vercelli A, Magnacavallo A, Bernardini S, Terracciano C. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clin Chim Acta*. 2020 Oct; 509: 135-138.
 10. Khan, S., Zahoor, S., Khan, H., Khan, K., and Farooq, M. Hyperferritinemia as Independent Risk Factor and Biomarker in COVID-19 to Predict Severity and Mortality. *Professional Medical Journal*. 2021; 28(8):1183-1189.
 11. Quan C, Li C, Ma H, Li Y, Zhang H. Immunopathogenesis of Coronavirus-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Potential Infection-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Oct 14;34(1): e00074-20.
 12. Habib HM, Ibrahim S, Zaim A, Ibrahim W H. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomed Pharmacother*. 2021 Apr; 136: 111228.
 13. Sharkey RA, Donnelly SC, Connelly KG, Robertson CE, Haslett C, Repine JE. Initial serum ferritin levels in patients with multiple trauma and the subsequent development of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 May; 159 (5 Pt 1):1506-9.