

ARTIKEL PENELITIAN

## Korelasi *Lactate Dehydrogenase* dengan Rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pada Pasien dengan COVID-19 di Intensive Care Unit

Elsa Fitriani<sup>1</sup>, Rikarni Rikarni<sup>2,3\*</sup>, Elfira Yusri<sup>2</sup>

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

**Korespondensi:** Rikarni rikarni, email: rikarni\_dr@yahoo.com, Hp: 08126616240

### Abstrak

**Tujuan:** menganalisis korelasi LDH dan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pada COVID-19. **Metode:** Penelitian analitik potong lintang terhadap 52 orang pasien COVID-19 di *intensive care unit (ICU)*. LDH diukur dengan alat *clinical chemistry analyzer* dan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> dengan *blood gas analyzer*. Uji korelasi *Pearson* bermakna apabila  $p < 0,05$ . **Hasil:** Subjek penelitian sejumlah 52 orang, 27(51,9%) laki-laki dan 25(48,1%) perempuan dengan rerata usia 56(12,796) tahun. Manifestasi klinis ditemukan ARDS ringan (13,50%), sedang (42,30%), berat (44,20%). Rerata LDH adalah 459,33(203,95)U/L dan rerata rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> adalah 121,67(58,72) mmHg. Uji korelasi *Pearson* menunjukkan  $r = -0,43$  dan  $p = 0,002$ . Rerata kadar LDH serum meningkat pada penelitian ini. Kadar LDH dan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pasien COVID-19 di ICU menunjukkan korelasi sedang dan bermakna. **Simpulan:** Hasil penelitian terdapat korelasi LDH dengan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pasien COVID-19. Pemeriksaan LDH digunakan sebagai parameter untuk menilai kerusakan jaringan parenkim paru pasien COVID-19.

**Kata kunci:** COVID-19; SARS-CoV-2; ARDS, LDH; Rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

### Abstract

**Aim:** to analyze the correlation between LDH and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio on COVID-19. **Method:** This observational analysis cross-sectional study was conducted in 52 patients with COVID-19 in the ICU. LDH was measured using a chemical chemistry analyzer, and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio was calculated by using a blood gas analyzer. *Pearson* correlation analysis was considered statistically significant if the  $p$  value  $< 0,05$ . **Results:** 52 subjects comprised of 27(51,9%) males and 25(48,1%) females with mean age 56(12,796). There were mild (13,50%), moderate (42,30%), and severe (44,20%) ARDS. Mean LDH was 459,33(203,953) U/L, mean PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio was 121,67(58,723) mmHg. *Pearson* correlation analysis showed  $r = -0,428$  with  $p$  value = 0,002. LDH is an inflammatory marker that will rise following tissue damage. LDH and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio showed a statistically significant intermediate correlation. **Conclusion:** This study shows the correlation of LDH and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio in COVID-19 patients. LDH is a potential biomarker to evaluate the degree of tissue damage in COVID-19.

**Keywords:** COVID- COVID-19; SARS-CoV-2; ARDS; LDH; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio

## PENDAHULUAN

*Coronavirus Disease* (COVID-19) merupakan pandemi global yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dengan manifestasi klinis dan derajat keparahan penyakit bervariasi. Pandemi COVID-19 sampai saat ini masih berlangsung dengan jumlah kasus terkonfirmasi oleh *World Health Organization* (WHO) pada bulan September 2021 mencapai 229.081.291 jiwa dengan jumlah kematian mencapai 4.700.015 jiwa.<sup>1,2</sup>

Manifestasi klinis COVID-19 sangat bervariasi, dari asimtomatik, gejala ringan saluran pernafasan atas (80%), hingga pneumonia berat dengan gagal nafas akut dan kematian (20%). Salah satu manifestasi klinis COVID-19 yang paling sering ditemukan adalah kerusakan parenkim paru yang berujung gagal nafas. Interpretasi klinis COVID-19 perlu dilakukan dengan hati-hati bersamaan dengan berbagai pemeriksaan penunjang yang menggambarkan stratifikasi risiko dan derajat keparahan penyakit.<sup>3,4</sup>

*Lactate dehydrogenase* (LDH) merupakan enzim yang mengkatalisis tahap akhir glikolisis anaerob, dan berpotensi sebagai penanda biokimia COVID-19. Enzim LDH ditemukan pada hampir semua sel tubuh, dan meningkat apabila terjadi kerusakan jaringan akibat berbagai penyakit. *Lactate dehydrogenase* digunakan sebagai penanda kerusakan parenkim paru dan inflamasi pasien covid-19. Peningkatan kadar LDH pasien COVID-19 telah diteliti mampu menggambarkan tingkat keparahan dan luaran penyakit yang terjadi.<sup>5</sup>

Rasio antara tekanan parsial oksigen (PaO<sub>2</sub>) dan fraksi oksigen banyak digunakan untuk menilai derajat keparahan gagal nafas. Pasien acute respiratory distress syndrome (ARDS). Sekitar 5% dari penderita COVID-19 akan mengalami gangguan ventilasi akibat ARDS yang ditandai oleh penurunan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.<sup>6,7</sup> Penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi LDH dan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pada pasien COVID-19.

## METODE

Penelitian analitik observasional ini dilakukan secara potong lintang terhadap 52 orang pasien COVID-19 terkonfirmasi dan dirawat di *intensive care unit* (ICU) RSUP Dr. M. Djamil Padang. Pemilihan sampel dilakukan dengan *consecutive random sampling* sejak bulan Juli 2021 hingga Oktober 2021. Sampel dan populasi dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien covid 19 dewasa dengan ARDS, sedangkan kriteria eksklusi meliputi riwayat penyakit hepar, keganasan, asma, dan PPOK. Parameter penelitian yang diperiksa adalah kadar LDH dan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Enzim LDH diukur dengan metode spektrofotometri, sedangkan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> merupakan hasil kalkulasi otomatis alat pemeriksaan gas darah. Analisis uji korelasi *Pearson* dianggap bermakna apabila nilai  $p < 0,05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Subjek penelitian ini berjumlah 52 orang dengan 51,9% berjenis kelamin laki-laki. Hasil ini sesuai dengan data dari Kemenkes RI yang melaporkan 51,5% dari 56.385 kasus terkonfirmasi COVID-19 terjadi pada jenis kelamin laki-laki.

Penelitian epidemiologi dan virologi lintas perspektif di Cina juga mendapatkan 51,4% dari 44.672 kasus terkonfirmasi COVID-19 berjenis kelamin laki-laki. Hingga saat ini belum terdapat data yang jelas mengenai hubungan antara jenis kelamin dan COVID-19, namun terdapat hipotesis bahwa laki-laki lebih sering bekerja di luar rumah sehingga mempermudah terjadinya transmisi SARS-CoV-2<sup>2,1,7</sup>

Enzim LDH merupakan enzim intraselular yang ditemukan dalam hampir semua sel tubuh dan berfungsi mengkatalisis konversi piruvat menjadi laktat pada metabolisme glukosa anaerobik sel. Infeksi berat seperti COVID-19, akan mengakibatkan kerusakan jaringan yang diperantarai oleh sitokin sehingga menyebabkan pelepasan enzim LDH ke sirkulasi. Proses inflamasi dan respons imun non-spesifik terhadap SARS-CoV-2 akan mengakibatkan terjadinya hipoksia, kerusakan jaringan, dan nekrosis sel.<sup>6,8</sup>

Rerata kadar LDH pada penelitian ini mengalami peningkatan signifikan dibandingkan rujukan. Nilai rujukan normal LDH pada wanita adalah 135-214 U/L, sedangkan pada pria adalah 135-25 U/L. Rerata kadar LDH pada penelitian ini adalah 459,33(203,95U/L). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh *Poggiali et al* yang mendapatkan median kadar LDH 410 U/L pada pasien covid-19 yang dirawat di ICU dan Penelitian oleh *Wu et al* mendapatkan rerata kadar LDH pasien COVID-19 di ICU adalah 495,1(28,22) U/L.<sup>8</sup>

Rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> sering digunakan sebagai penanda non-invasif pada kasus gagal nafas akut. Paru merupakan organ tersering yang diinvasi oleh SARS-CoV-2 dengan karakteristik gejala berupa hipoksia dan gangguan pernafasan. Sekitar

5% penderita COVID-19 akan mengalami ARDS dan membutuhkan perawatan ICU dengan ventilator mekanik.

Klasifikasi ARDS dengan menggunakan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> berdasarkan definisi Berlin 2012, yaitu ARDS ringan (rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 201-300 mmHg), ARDS sedang (rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 101-200 mmHg), dan ARDS berat (rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤100 mmHg).

Penelitian ini mendapatkan rerata rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> adalah 121,67 (58,72) mmHg pada pasien ARDS COVID-19 yang dirawat di ICU. Berdasarkan klasifikasi tersebut maka mayoritas rerata subjek penelitian ini berada di kategori ARDS sedang.<sup>8</sup> Penelitian oleh *Sartini et al* mendapatkan nilai rerata rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pada penderita ARDS COVID-19 yang dirawat di ICU adalah 157 mmHg. Nilai rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> tersebut sejalan dengan penelitian ini<sup>10</sup>. Penelitian lain oleh *Kusumawardhani et al* mendapatkan nilai rerata rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 91,5 (42–296) mmHg dengan mayoritas rerata subjek penelitian ini berada di kategori ARDS berat.

Pasien COVID-19 pada tahap lanjut dapat mengalami kerusakan paru bermanifestasi sebagai ARDS. Pada penelitian ini menemukan korelasi negatif antara kadar LDH dan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> dengan nilai  $r = -0,428$  dan  $p = 0,002$ . Hal ini menunjukkan korelasi negatif berkekuatan sedang dan bermakna secara statistik. Beberapa penelitian mengenai COVID-19 menemukan korelasi antara kadar LDH dan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> sebagai penanda ARDS yang sejalan dengan penelitian ini. Penelitian oleh *Poggiali et al* mendapatkan korelasi negatif yang kuat antara kadar LDH dengan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $r = 0,62$ ,  $r^2 0,38$ ,  $p < 0,0001$ ) pada pasien COVID-19 di ICU. Penelitian lain oleh

Tjahyadi *et al* menemukan korelasi negatif kuat antara LDH dan evaluasi derajat keparahan penyakit menggunakan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $r = - 0,489, p < 0,001$ ).

Manifestasi klinis COVID-19 sangat bervariasi dari asimtomatik hingga pneumonia berat yang berujung pada ARDS. Derajat ARDS akibat kerusakan parenkim paru yang luas ini ditentukan dengan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Peningkatan kadar enzim LDH ditemukan pada kerusakan parenkim paru menunjukkan kontribusi yang signifikan dalam menentukan derajat keparahan COVID-19. Peningkatan signifikan ditemukan pada kasus dengan manifestasi berat.

## SIMPULAN

Hasil penelitian menemukan korelasi negatif LDH dengan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pada pasien dengan coronavirus disease di *intensive care unit* dengan kekuatan korelasi sedang dan bermakna. Rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> merupakan parameter yang sering digunakan untuk mendiagnosis ARDS sejak dini, Pemeriksaan LDH sangat bermanfaat untuk mengidentifikasi kerusakan parenkim paru dan derajat keparahan pasien COVID-19 yang berisiko tinggi.<sup>10</sup>

## DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sun J, He W-T, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends in Molecular Medicine*. 2020;2020(1-13).
2. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(2020):1-9.
3. WHO. WHO Coronavirus (COVID19) Dashboard: World Health Organization; 2021 [cited 2021 2 September]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
4. Zinellu A, Vito A.D, Scano V, Paliogiannis P, Fiore V, Madeddu G, et al. The PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio on admission is independently associated with prolonged hospitalization in COVID-19 patients. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(3):353-9.
5. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predicts coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(2020):1722-6.
6. Gu Y, Wang D, Chen C, Lu W, Liu H, Tangfeng, et al. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and IL-6 are risk factors of mortality for intensive care COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021;11(7334):1-8.
7. KemenkesRI. Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (COVID-1) revisi ke-5. In: Indonesia KKR, editor. Jakarta: Kementerian

- Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
8. Wu M.Y, Yao L, Wang Y, Zhu X, Wang X, Tang P, et al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respiratory Research*. 2020;21(171):1-
  9. Panteghini M. Lactate dehydrogenase: an old enzyme reborn as a COVID- 19 marker (and not only). *Clin Chem Lab Med* 2020;58(12):1979-81.
  10. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clinica Chimica Acta*. 2020;2020(509):135-8.
  11. Kusumawardhani C, Rikarni R, Yulia D. Korelasi Feritin serum dengan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pada Pasien covid-19 Derajat Kritis.2023