

PENELITIAN

Hubungan Indeks ROX dengan Mortalitas Pasien COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito

Diah Anis Naomi¹, Calcarina Fitriani Retno Wisudarti^{1*}, Untung Widodo¹

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author : Calcarina Fitriani Retno Wisudarti, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia (wisudarti@yahoo.com)

ABSTRAK

Article Citation : Diah Anis Naomi, Calcarina Fitriani Retno Wisudarti, Untung Widodo. Hubungan Indeks ROX dengan Mortalitas Pasien COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito. Jurnal Komplikasi Anestesi 10(1)-2022.

Latar belakang: Pada Desember 2019, muncul penyakit infeksi baru yang disebabkan oleh virus corona bernama SARS-CoV-2. Penyakit COVID-19 mengakibatkan kegagalan multiorgan yang terjadi di paru dan ekstraparu, sepsis, bahkan kematian. Gangguan paru yang sering terjadi pada pasien COVID-19 adalah ARDS. Pengenalan dini ARDS dapat dilakukan dengan menilai kondisi klinis pasien dan parameter RR dan SpO₂. Indeks ROX adalah suatu penghitungan (SpO₂/FiO₂)/RR. Indeks ROX berpotensi menjadi salah satu prediktor mortalitas pasien COVID-19

Metode: Penelitian observasional dengan pendekatan kohort retrospektif terhadap pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito pada bulan Juli 2020 sampai Juni 2021. Pasien COVID-19 tanpa terapi oksigen atau dengan terapi oksigen nasal kanul, NRM, atau HFNC yang dirawat inap, dihitung indeks ROX pada hari pertama perawatan lalu dinilai mengenai hubungan indeks ROX dengan mortalitas pasien dan lama rawat di rumah sakit. Data diambil dari rekam medis di Instalasi Catatan Medis di RSUP Dr. Sardjito.

Hasil: Didapatkan 953 subjek penelitian dengan rata-rata usia 51 (\pm 15,5) tahun, wanita 479 (50,3%) dan pria 474 (49,7%). Terdapat hubungan bermakna antara indeks ROX \leq 15,06 dengan mortalitas pasien COVID-19 ($p < 0,001$, HR=2,15, CI 95% 1,57-2,94). Faktor lain yang berkaitan dengan mortalitas pasien COVID-19 adalah usia, terapi oksigen dengan HFNC, hipertensi, diabetes melitus, gagal ginjal kronis, dan penyakit kardiovaskular. Waktu ketahanan hidup subjek dengan indeks ROX \leq 15,06 adalah 24 hari, lebih pendek dibandingkan kelompok indeks $>$ 15,06 yaitu 31 hari ($p < 0,001$). Indeks ROX tidak memiliki hubungan bermakna terhadap lama rawat di rumah sakit. Rerata lama rawat inap pada kelompok indeks ROX \leq 15,06 adalah 17 hari, lebih lama dibandingkan kelompok indeks $>$ 15,06 yaitu 14 hari ($p=0,002$). Faktor yang berhubungan dengan lama rawat adalah usia \geq 65 tahun, riwayat hipertensi dan diabetes melitus.

Kesimpulan: Terdapat hubungan bermakna indeks ROX dengan mortalitas pasien COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito.

Kata kunci: COVID-19, indeks ROX, lama rawat, dan mortalitas

ABSTRACT

Background: In December 2019, a new infectious disease caused by a corona virus named SARS-CoV-2 emerged. COVID-19 disease causes multi-organ failure that occurs in the lungs and extra-pulmonary, sepsis, and even death. Pulmonary disorders that often occur in COVID-19 patients are ARDS. Early recognition of ARDS can be done by assessing the clinical condition of the patient and the parameters of RR and SpO₂. ROX is a calculation of Index (SpO₂/FiO₂)/RR. The ROX index may be one of the predictors of mortality in COVID-19 patients.

Methods: An observational study with a retrospective cohort approach to COVID-19 patients who were hospitalized at Sardjito General Hospital in July 2020 to June 2021. Patients with COVID-19 without oxygen therapy or with nasal cannula oxygen therapy, NRM, or HFNC who were hospitalized, the ROX Index were calculated on the first day of treatment and then assessed for patient mortality and length of stay. The data was taken from medical records at the Medical Records Installation at Sardjito General Hospital.

Results: There were 953 research subjects with average age of 51 (± 15.5) years old, 479 women (50.3%) and 474 men (49.7%). There was a significant relationship between the ROX index 15.06 and the mortality of COVID-19 patients ($p < 0.001$, HR = 2.15, 95% CI 1.57-2.94). Other factors related to mortality in COVID-19 patients were age, oxygen therapy with HFNC, hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney failure, and cardiovascular disease. The survival time of subjects with an ROX index of 15.06 was 24 days, shorter than the index group > 15.06, which was 31 days ($p < 0.001$). The ROX index did not have a significant relationship with the length of stay in the hospital. The average length of stay in the ROX 15.06 index group was 17 days, longer than the > 15.06 index group, which was 14 days ($p=0.002$). Factors related to length of stay were age \geq 65 years, history of hypertension and diabetes mellitus.

Conclusion: There was a significant association of ROX index and mortality of COVID-19 patients at Sardjito General Hospital.

Keywords: COVID-19, length of stay, mortality and ROX index

PENDAHULUAN

Sebuah virus corona baru bernama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) ditemukan di provinsi Hubei, Cina, pada Desember 2019. Penyakit yang disebut *Coronavirus Disease-19* (COVID-19) ini meluas secara internasional pada Januari 2020, sehingga *World Health Organization* (WHO) mengumumkan Darurat Kesehatan Masyarakat Internasional dan dinyatakan sebagai pandemi pada Maret 2020.¹ Di Indonesia, diumumkan kasus terkonfirmasi positif COVID-19 pertama pada Maret 2020.²

SARS-CoV-2 ditularkan melalui droplet respirasi dan aerosol. Setelah masuk ke dalam tubuh, virus berikatan dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE-2) dan mulai mengalami replikasi.³ Penyebab mendasar dari kerusakan paru yang parah pada COVID-19 dapat dikaitkan dengan jumlah ACE-2 yang tinggi. Sel epitel tipe II di paru-paru lebih sensitif terhadap infeksi SARS-CoV-2. Sel yang terinfeksi kemudian mengalami apoptosis. Karena sel-sel ini merupakan kontributor utama sekresi surfaktan, penurunan kadar surfaktan dalam alveoli setelah apoptosis menyebabkan alveoli kolaps, yang selanjutnya menyebabkan pneumonia dan sindrom gangguan pernapasan akut (*acute respiratory distress syndrome*/ARDS) pada kasus yang parah.⁴

Infeksi SARS-COV-2 menyebabkan hipoksemia berat yang memenuhi kriteria ARDS.⁵ ARDS terjadi pada 42% pasien dengan pneumonia COVID-19 dan 61-81% dari pasien COVID-19 yang membutuhkan perawatan intensif. ARDS berkembang pada hari ke 8 atau 9 setelah onset gejala. Terjadi kerusakan alveolar difus di paru dengan diikuti proliferasi fibroblas yang menyebabkan perubahan patologis. Pengenalan dini ARDS dapat dilakukan dengan menilai kondisi klinis pasien dan beberapa parameter seperti laju pernapasan (*respiratory rate*/RR) dan SpO₂. Pasien dengan RR ≥ 30 napas/menit, SpO₂ ≤ 92%, atau PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg mungkin mengalami kondisi berat dan memerlukan evaluasi lebih lanjut.⁶

Indeks ROX adalah suatu penghitungan yang pertama kali diperkenalkan oleh Roca pada tahun 2016. Indeks ROX dihitung menggunakan rumus: (SpO₂/FiO₂)/RR.⁷ Beberapa studi menunjukkan bahwa rasio SpO₂/FiO₂ dapat digunakan sebagai alternatif rasio PaO₂/FiO₂ dalam menilai kondisi gangguan oksigenasi.⁸

Keuntungannya adalah SpO₂/FiO₂ lebih sederhana dan non invasif karena tidak membutuhkan gas darah arteri.⁹ Pasien dengan kondisi yang parah membutuhkan lebih banyak oksigen sehingga menunjukkan SpO₂/FiO₂ yang lebih rendah dan RR yang lebih tinggi.¹⁰

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan kohort retrospektif pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito pada bulan Juli 2020 sampai Juni 2021. Penelitian dilakukan dengan mengambil data dari rekam medis kemudian dilakukan penghitungan Indeks ROX. Penelitian dimulai setelah mendapat *ethical approval* amandemen Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada dari penelitian utama berjudul "Pengembangan Skor Diagnostik dan Skor Prognostik COVID-19" dengan nomor surat KE/FK/0647/EC dan surat izin penelitian dari Bagian Pendidikan dan Penelitian RSUP dr. Sardjito.

Cara pemilihan sampel pada penelitian ini adalah dengan metode *consecutive sampling*, dimana semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Sampel penelitian adalah pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito selama bulan Juli 2020 sampai Juni 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel yang diambil berdasarkan waktu (*time-based sample size*).

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien rawat inap di RSUP Dr. Sardjito, memiliki hasil swab PCR positif, usia lebih dari 18 tahun, dan selama perawatan tanpa terapi oksigen atau mendapat terapi oksigen dengan nasal kanul, NRM, atau HFNC. Kriteria eksklusinya adalah data yang dibutuhkan dalam penelitian ini tidak lengkap di rekam medis dan mendapat terapi oksigen dengan *mechanical ventilator*.

Variabel terikat pada penelitian ini adalah luaran primer berupa mortalitas pasien dan luaran sekunder berupa lama rawat di rumah sakit dengan variabel bebas adalah indeks ROX. Variabel lain yang diteliti adalah usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, IMT, terapi oksigen (tanpa terapi oksigen, nasal kanul, NRM, dan HFNC), dan komorbid berupa penyakit hipertensi, diabetes melitus, gagal ginjal

kronis, dan penyakit kardiovaskular.

Analisis data dilakukan secara bertahap dengan perangkat lunak statistik SPSS versi 26. Analisis univariat yang bertujuan mengetahui karakteristik setiap variabel pada penelitian ini dilakukan terhadap data umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, IMT, terapi oksigen (tanpa terapi oksigen, nasal kanul, NRM, dan HFNC), penyakit hipertensi, diabetes melitus, gagal ginjal kronis, dan penyakit kardiovaskular. Data dinyatakan dalam *mean*, frekuensi dan persentase. Variabel numerik pada penelitian ini dikelompokkan sehingga menjadi variabel kategorik lalu dianalisis bivariat menggunakan *Chi-square*. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan indeks ROX dengan mortalitas, hubungan variabel lain berupa umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, IMT, terapi oksigen (tanpa terapi oksigen, nasal kanul, NRM, dan HFNC), penyakit hipertensi, diabetes melitus, gagal ginjal kronis, dan penyakit kardiovaskular dengan mortalitas, hubungan

indeks ROX dengan lama rawat inap di rumah sakit, hubungan variabel lain dengan lama rawat inap di rumah sakit, dan hubungan variabel lain dengan indeks ROX. Analisis multivariat menggunakan *Cox Regression PH Model* untuk mengevaluasi hubungan variabel bebas indeks ROX dan variabel lain dengan variabel terikat luaran primer yaitu mortalitas. Analisis survival menggunakan metode Kaplan Meier untuk mengetahui hubungan antara indeks ROX dengan mortalitas dan hubungan antara indeks ROX dengan lama rawat inap di rumah sakit.

Tabel 1. Data Demografi Pasien

Variabel	Mean ± SD	n	%
Usia (tahun)	51 ± 15,5		
Jenis kelamin	Wanita	479	50,3%
	Pria	474	49,7%
Berat badan (kg)	66,3 ± 14,3		
Tinggi badan (cm)	160,9 ± 7,5		
IMT (kg/m²)	25,6 ± 5,6		
Indeks ROX	13,07 ± 0,42		
Terapi oksigen	Tanpa terapi oksigen	600	63%
	Nasal kanul	265	17,3%
	NRM	274	18,3%
	HFNC	14	1,5%
Hipertensi	Tidak	651	68,3%
	Ya	302	31,7%
Diabetes Melitus	Tidak	743	78%
	Ya	210	22%
Gagal ginjal kronis	Tidak	901	94,5%
	Ya	52	5,5%
Penyakit kardiovaskular	Tidak	839	88%
	Ya	114	12%
Lama rawat (hari)	11,4 ± 7,5		
Mortalitas	Hidup	651	68,3%
	Meninggal	302	31,7%

Keterangan: IMT, Indeks Massa Tubuh; NRM, *Non-rebreathing Mask*; HFNC, *High Flow Nasal Cannula*

HASIL

Selama periode Juli 2020 sampai Juni 2021, pasien rawat inap di RSUP Dr. Sardjito dengan diagnosis COVID-19 yang terkonfirmasi dengan hasil swab PCR positif sebanyak 1.232 pasien. Terdapat 279 pasien yang masuk kriteria eksklusi yaitu 243 pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap dan 36 pasien yang saat sampai di RSUP Dr. Sardjito segera mendapat terapi oksigen dengan *mechanical ventilator* melalui NIV atau intubasi endotrakeal dan yang sudah dengan terintubasi dari rumah sakit perujuk. Jumlah pasien yang memenuhi kriteria penelitian ini sebanyak 953 orang.

Pada penelitian ini, rata-rata usia subjek penelitian adalah 51 ($\pm 15,5$) tahun. Subjek dengan jenis kelamin wanita sebanyak 479 orang (50,3%) dan pria sebanyak 474 orang (49,7%). Rata-rata berat badan subjek adalah 66,3 ($\pm 14,3$) kg, rata-rata tinggi badan 160,9 ($\pm 7,5$) cm, dan rata-rata IMT 25,6 ($\pm 5,6$) kg/m². Rata-rata indeks ROX penelitian ini adalah 13,07 ($\pm 0,42$).

Komorbidity pasien yang didata pada penelitian ini adalah hipertensi, diabetes melitus, gagal ginjal kronis, dan penyakit kardiovaskular. Subjek penelitian yang memiliki riwayat komorbidity lebih sedikit dibandingkan dengan yang sehat, yaitu

302 orang (31,7%) dengan hipertensi, 210 orang (22%) dengan diabetes melitus, 52 orang (5,5%) gagal ginjal kronis, dan 114 orang (12%) dengan penyakit kardiovaskular. Rata-rata lama rawat inap di rumah sakit pada penelitian ini adalah selama 11,4 ($\pm 7,5$) hari, dengan luaran subjek yang hidup sebanyak 651 orang (68,3%) dan yang meninggal sebanyak 302 orang (31,7%). Data demografi subjek penelitian ini disajikan pada tabel 1.

Pada data indeks ROX yang berupa variabel numerik, dilakukan analisis untuk mendapatkan nilai titik potong (*cut off point*) terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Kurva ROC pada penelitian ini memiliki *Area Under Curve* (AUC) 0,67 (cukup baik). Berdasarkan *youden index* dengan cara mencari jarak terjauh selisih dari sensitivitas – (1-spesifisitas), didapatkan *cut off* indeks ROX pada nilai 15,06 dengan nilai sensitivitas 55,2% dan spesifisitas 71,7% ($p < 0,001$). Nilai *cut off* penelitian ini lebih tinggi dari penelitian oleh Nugraha yaitu 4,74 (sensitivitas 25,8% dan spesifisitas 92,3%; $p < 0,001$) dan lebih rendah dibandingkan penelitian oleh Gianstefani dengan *cut off* 22,3 (sensitivitas 85,1% dan spesifisitas 29,3%; $p < 0,001$).^{11,12}

Tabel 2. Sensitivitas dan Spesifisitas *Cut Off* Indeks ROX terhadap Mortalitas pasien COVID-19

Tabel 2. Perbandingan CO, CI, dan SVR antara ICON® dan Most-Care®			
Indeks ROX	Sensitivitas	Spesifisitas	p
4,74	25,8%	92,3%	< 0,001*
15,06	55,2%	71,7%	< 0,001*
22,3	85,1%	29,3%	< 0,001*

* $p < 0,05$ menunjukkan bermakna secara statistik

Beberapa perbedaan penelitian ini dengan penelitian oleh Nugraha adalah pada penelitian Nugraha subjek yang diteliti adalah pasien ICU dengan terapi oksigen menggunakan HFNC, kriteria inklusi rasio PaO₂/FiO₂ < 300 dan kriteria eksklusi pasien hamil, dan penilaian indeks ROX dilakukan berkala dari jam ke-1 sampai jam ke-48 dengan nilai *cut off* 4,74 terhadap mortalitas 28 hari didapat dari penilaian indeks ROX pada jam ke-12.¹¹ Terdapat beberapa perbedaan juga dengan penelitian oleh Gianstefani yaitu kriteria inklusi memiliki hasil tes PCR positif atau hasil CT scan paru/USG paru positif (pneumonia interstisial) meskipun hasil tes PCR

negatif, dan tidak ada kriteria eksklusi, dan sebanyak 536 (97%) pasien dengan FiO₂ 21% dan 18 (3%) pasien dengan FiO₂ > 21% (menggunakan masker venturi).¹² Beberapa perbedaan ini yang mungkin mendasari nilai *cut off* indeks ROX yang berbeda pada masing-masing penelitian.

Nilai *cut off* 15,06 dengan sensitivitas 55,2% dan spesifisitas 71,7% ($p < 0,001$) memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih berimbang, sehingga nilai ini dipakai sebagai *cut off* untuk mengonversi data indeks ROX menjadi kategorik, yaitu indeks ROX $\leq 15,06$ dan indeks ROX $> 15,06$, untuk selanjutnya dianalisis secara statistik.

Tabel 3. Hubungan Indeks ROX dengan Mortalitas Pasien COVID-19

Indeks ROX	Mortalitas		p
	Meninggal	Hidup	
≤ 15,06	167 (47,6%)	184 (52,4%)	< 0,001*
> 15,06	135 (22,4%)	467 (77,6%)	
Total	302 (31,7%)	651 (68,3%)	

*p < 0,05 menunjukkan bermakna secara statistik

Analisis hubungan indeks ROX dengan mortalitas pasien COVID-19 dengan uji *Chi-Square* menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan indeks ROX ≤15,06 yang meninggal berjumlah 167 orang (47,6%), lebih banyak dibanding jumlah pasien dengan indeks ROX > 15,06 sebanyak 135 orang (22,4%) dengan perbedaan yang bermakna ($p < 0,001$).

Terdapat variabel selain indeks ROX yang diteliti pada penelitian ini. Persentase pasien yang meninggal lebih banyak pada usia ≥ 65 tahun (43,9%), menggunakan terapi oksigen HFNC (92,8%), memiliki komorbid diabetes melitus (43,4%), gagal ginjal kronis (53,8%), dan penyakit kardiovaskular (43,9%), dengan perbedaan yang bermakna ($p < 0,001$). Data ini tersaji pada tabel 4. Pada penelitian ini, dilakukan analisis untuk mengetahui hubungan semua variabel pada penelitian ini yang mungkin berpengaruh dengan mortalitas pasien COVID-19. Analisis dilakukan dengan metode *Cox Regression Proportional Hazard Model* (Cox-PH Model). Analisis diawali dengan melakukan analisis univariat terhadap masing-masing variabel independen dengan variabel dependen. Variabel dengan hasil $p < 0,25$ selanjutnya dimasukkan dalam analisis multivariat.

Pasien dengan indeks ROX ≤ 15,06 berisiko mengalami kematian 2,15 lebih tinggi dibanding dengan pasien yang memiliki indeks ROX > 15,06 ($p < 0,001$; CI 95% 1,57-2,94).

Risiko meninggal juga lebih tinggi pada pasien dengan usia ≥ 65, pasien dengan terapi oksigen HFNC, memiliki riwayat hipertensi, diabetes melitus, gagal ginjal kronis, dan penyakit kardiovaskular.

Hubungan indeks ROX dengan mortalitas pasien COVID-19 selanjutnya dianalisis dengan model analisis survival menggunakan metode Kaplan-Meier. Analisis survival ini menunjukkan nilai Log Rank $p < 0,001$ sehingga dapat disimpulkan waktu ketahanan hidup pasien dengan indeks ROX ≤ 15,06 adalah 24 hari, lebih pendek dibandingkan pasien yang memiliki indeks ROX > 15,06 yaitu 31 hari dengan perbedaan yang bermakna.

Dilakukan analisis hubungan indeks ROX dengan lama rawat di rumah sakit. Data hari rawat dalam hari dikelompokkan menjadi ≤ 11 hari dan >11 hari dengan mengambil *cut off* dari median hari rawat penelitian ini, yaitu 11,4 hari dengan pembulatan menjadi 11 hari.

Tabel 4. Hubungan Variabel Lain dengan Mortalitas Pasien COVID-19

Variabel		Mortalitas		p
		Meninggal	Hidup	
Usia (tahun)	≥ 65	83 (43,9%)	106 (56,1%)	< 0,001*
	< 65	219 (28,7%)	545 (71,3%)	
Jenis kelamin	Wanita	138 (28,8%)	341 (71,2%)	0,055
	Pria	164 (34,6%)	310 (65,4%)	
IMT	≥ 30	44 (28%)	113 (73%)	0,263
	< 30	258 (32,6%)	534 (67,4%)	
Terapi oksigen	Tanpa terapi oksigen	161 (73,2%)	439 (26,8%)	< 0,001*
	Nasal kanul	45 (27,3%)	120 (72,7%)	
	NRM	83 (47,7%)	91 (52,3%)	
	HFNC	13 (92,8%)	1 (7,2%)	

Hipertensi	Ya	93 (30,7%)	209 (69,3%)	0,686
	Tidak	209 (32,1%)	442 (67,9%)	
Diabetes Melitus	Ya	89 (43,4%)	121 (57,6%)	< 0,001*
	Tidak	213 (28,7%)	530 (71,3%)	
Gagal ginjal kronis	Ya	28 (53,8%)	24 (46,2%)	< 0,001*
	Tidak	274 (30,4%)	627 (69,6%)	
Penyakit kardiovaskular	Ya	50 (43,9%)	64 (56,1%)	0,003*
	Tidak	252 (30%)	587 (70%)	

*p < 0,05 menunjukkan bermakna secara statistik

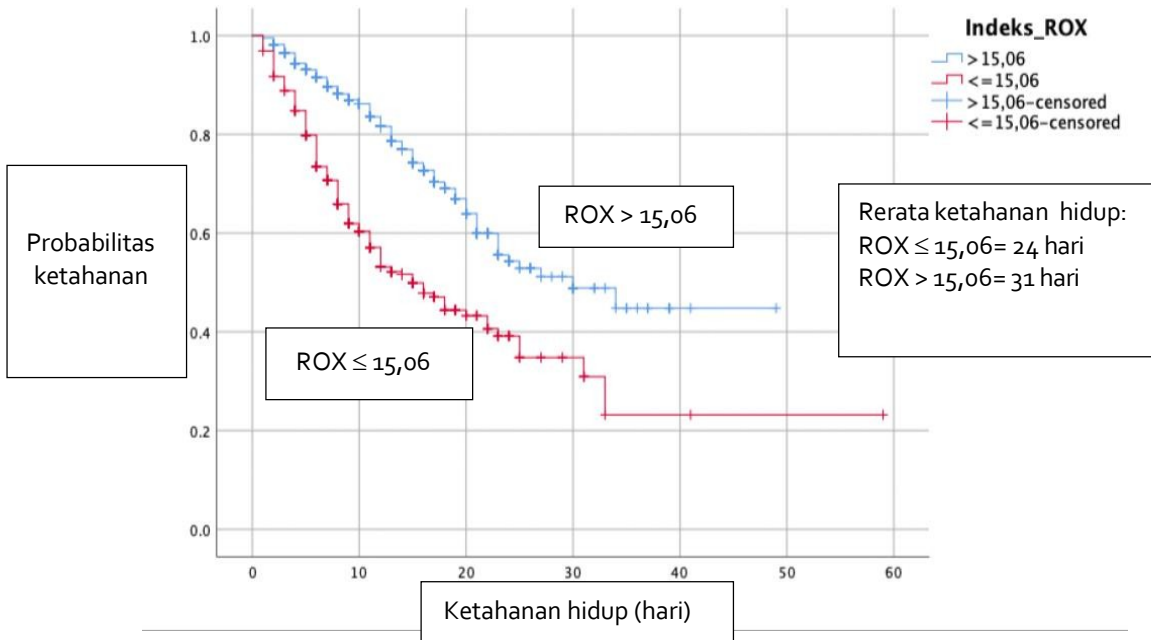
Keterangan: IMT, Indeks Massa Tubuh; NRM, *Non-rebreathing Mask*; HFNC, *High Flow Nasal Cannula*

Tabel 5. Analisis *Cox Regression* dengan Mortalitas Pasien COVID-19

Variable	Univariat			Multivariat		
	p	HR	CI 95%	p	HR	CI 95%
Indeks ROX	≤15,06	< 0,001*	2,37	1,89-2,97	< 0,001*	2,15 1,57-2,94
Usia (tahun)	>15,06 ≤65	0,034*	1,32	1,02-1,69	< 0,001*	1,41 1,09-1,84
Jenis kelamin	< 65 Wanita	0,901	0,99	0,79-1,24	0,832	0,85 0,72-1,18
IMT	Pria ≤30	0,996	0,99	0,73-1,38		
Terapi oksigen	< 30 Tanpa terapi oksigen	< 0,001*				
	Nasal kanul	0,662	1,07	0,78-1,5	0,163	0,77 0,54-1,11
	NRM	< 0,001*	2,15	1,65-2,8	0,413	1,16 0,81-1,66
	HFNC	< 0,001*	4,71	2,68-8,29	0,006*	2,39 1,29-4,42
Hipertensi	Ya	0,006*	0,71	0,55-0,9	< 0,001*	0,55 0,42-0,72
Diabetes Melitus	Tidak Ya	0,048*	1,29	1-1,65	0,024*	1,35 1,04-1,75
	Tidak Ya	0,035*	1,52	1,03-2,25	0,022*	1,61 1,07-2,42
Penyakit kardiovaskular	Tidak Ya	0,125	1,27	0,94-1,72	0,035*	1,4 1,02-1,93
	Tidak					

*p < 0,05 menunjukkan bermakna secara statistik

Keterangan: IMT, Indeks Massa Tubuh; NRM, *Non-rebreathing Mask*; HFNC, *High Flow Nasal Cannula*



Gambar 1. Grafik Kaplan-Meier Indeks ROX terhadap Mortalitas Pasien COVID-19

Tabel 6. Hubungan Indeks ROX dengan Lama Rawat di Rumah Sakit

Indeks ROX	Lama Rawat Inap		p
	≤ 11 hari	> 11 hari	
≤ 15,06	220 (62,7%)	131 (37,3%)	0,094
> 15,06	344 (57,1%)	258 (42,9%)	
Total	564 (59,2%)	389 (40,8%)	

Pasien COVID-19 dengan indeks ROX ≤15,06, lebih banyak menjalani rawat inap ≤ 11 hari yaitu 220 orang (62,7%) dibandingkan dengan jumlah yang menjalani rawat inap >11 hari, sebanyak 131 (3,37%), dengan perbedaan tidak bermakna secara statistik. Hasil analisis disajikan pada tabel 6.

Hasil analisis hubungan variabel lain dengan lama rawat di rumah sakit disajikan pada tabel 7. Variabel lain yang dianalisis adalah usia, jenis kelamin, IMT, terapi oksigen, komorbid hipertensi, diabetes melitus, gagal ginjal kronis, dan penyakit kardiovaskular. Pasien yang menjalani rawat inap > 11 hari lebih banyak pada

pasien yang berusia ≥ 65 tahun (50,3%), memiliki riwayat hipertensi (50,6%), dan diabetes melitus (50%), dengan perbedaan yang bermakna ($p < 0,001$).

Analisis hubungan indeks ROX dengan lama rawat dengan model analisis survival menggunakan metode Kaplan-Meier. Analisis *survival* ini menunjukkan nilai Log Rank $p = 0,002$ sehingga dapat disimpulkan rerata lama rawat inap pada kelompok indeks ROX ≤ 15,06 adalah 17 hari, lebih lama dibandingkan kelompok indeks > 15,06 yaitu 14 hari dengan perbedaan yang bermakna.

Tabel 7. Hubungan Variabel Lain dengan Lama Rawat Inap di Rumah Sakit

Variabel		Lama Rawat Inap		p
		≤ 11 hari	> 11 hari	
Usia (tahun)	≥ 65	94 (49,7%)	95 (50,3%)	0,003*
	< 65	470 (61,5%)	294 (38,5%)	
Jenis kelamin	Wanita	317 (66,2%)	162 (33,8%)	0,372
	Pria	247 (52,1%)	227 (47,9%)	

IMT	≥ 30	98 (62,4%)	59 (37,6%)	0,727
	< 30	464 (58,6%)	328 (41,4%)	
Terapi oksigen	Tanpa terapi oksigen	341 (56,8%)	259 (43,2%)	0,051
	Nasal kanul	95 (57,6%)	70 (42,4%)	
	NRM	118 (67,8%)	56 (32,2%)	
	HFNC	10 (71,4%)	4 (28,6%)	
Hipertensi	Ya	149 (49,4%)	153 (50,6%)	< 0,001*
	Tidak	415 (63,7%)	236 (36,3%)	
Diabetes Melitus	Ya	105 (50%)	105 (50%)	0,002*
	Tidak	459 (61,7%)	284 (38,3%)	
Gagal ginjal kronis	Ya	30 (57,7%)	22 (42,3%)	0,822
	Tidak	534 (59,3%)	367 (40,7%)	
Penyakit kardiovaskular	Ya	58 (50,8%)	56 (49,2%)	0,055
	Tidak	506 (60,3%)	333 (39,7%)	

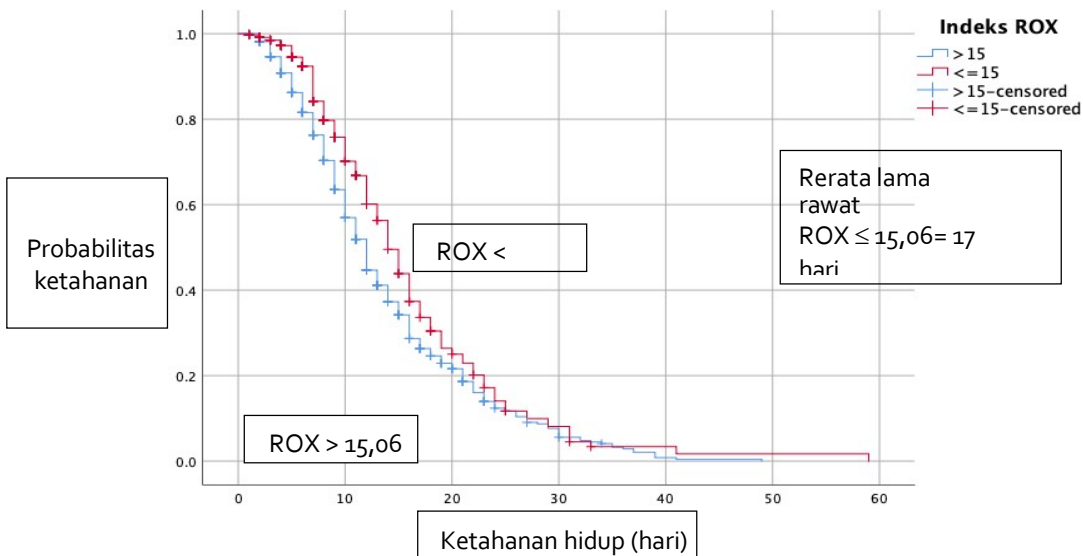
*p < 0,05 menunjukkan bermakna secara statistik

Keterangan: IMT, Indeks Massa Tubuh; NRM, *Non-rebreathing Mask*; HFNC, *High Flow Nasal Cannula*

PEMBAHASAN

Analisis penelitian ini menunjukkan adanya hubungan bermakna antara indeks ROX dengan mortalitas pasien COVID-19. Pasien COVID-19 dengan indeks ROX ≤ 15,06 memiliki risiko mortalitas 2,15 kali lebih tinggi dibandingkan pasien dengan

indeks ROX > 15,06 ($p < 0,001$). Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan indeks ROX yang rendah berhubungan dengan risiko mortalitas yang lebih tinggi. Penelitian oleh Gianstefani tahun 2021, menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan indeks ROX < 22,3 memiliki risiko mortalitas 30 hari yang lebih tinggi.¹²



Gambar 2. Grafik Kaplan-Meier Indeks ROX terhadap Lama Rawat Pasien COVID-19

Penelitian oleh Celejewska-Wójcik tahun 2021 di Polandia, dilakukan terhadap 380 pasien COVID-19 dengan terapi oksigen melalui HFNC. Indeks ROX diukur dalam 12 jam pertama setelah mendapat terapi oksigen. Pasien COVID-19 dengan indeks ROX < 3,85 berkaitan dengan

peningkatan mortalitas dibandingkan dengan indeks ROX sebesar 4,88 atau lebih tinggi.¹³ Di Indonesia, penelitian oleh Nugraha terhadap pasien ARDS COVID-19 dengan HFNC di ICU Surabaya menunjukkan bahwa indeks ROX 4,745 berhubungan dengan mortalitas 28 hari.¹¹

Karakteristik khas dari pasien yang

terinfeksi SARS-CoV-2 adalah pneumonia. Umumnya, pasien menunjukkan gejala infeksi saluran pernapasan akut, dengan beberapa yang dengan cepat berkembang menjadi gagal napas akut dan bahkan meninggal karena hipoksemia refrakter.¹⁴ Seiring perjalanan penyakit, gejala seperti peradangan, fibrosis dan edema muncul di paru-paru, yang secara bertahap berkembang menjadi ARDS dan menyebabkan gagal paru-paru.¹⁵ Pasien COVID-19 umumnya mengalami kerusakan paru yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 akibat banyaknya reseptor ACE-2 di jaringan paru yang diketahui menjadi reseptor SARS-CoV-2.¹⁶ Terjadi kerusakan alveolar difus yang kemudian menyebabkan pneumonia dan ARDS.⁴ Oleh karena itu, hipoksia dan takipnea umum dijumpai pada pasien COVID-19.¹⁷

Chatterjee melakukan studi kohort retrospektif untuk mengetahui hubungan antara saturasi oksigen awal dan laju pernapasan terhadap mortalitas pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19. Penelitian ini melibatkan

1.095 orang dewasa (usia rata-rata, 58 tahun; 62% pria) yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19 di Seattle dan Chicago pada Maret hingga Juni 2020. Di antara populasi penelitian, 197 orang meninggal di rumah sakit. Pasien dengan saturasi oksigen awal < 80% memiliki risiko mortalitas 4,04 kali lebih tinggi (95% CI, 2,96-5,51). Laju pernapasan saat masuk juga dikaitkan dengan risiko mortalitas. Pasien dengan laju pernapasan > 32 kali per menit memiliki risiko mortalitas 3,2 kali lebih tinggi (95% CI, 2,25-4,54).¹⁸

Kondisi ini dapat dinilai dengan menggunakan indeks ROX yang tidak membutuhkan alat invasif dan mudah dilakukan.¹² Pada infeksi COVID-19 yang parah, pasien mengalami takipnea dan hipoksia berat, sehingga nilai indeks ROX semakin kecil. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa indeks ROX memiliki hubungan dengan risiko mortalitas pada pasien COVID-19.

KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat hubungan bermakna antara indeks ROX dengan mortalitas pasien COVID-19 ($p < 0,001$, OR=3,14, CI 95% 2,36-4,17). Berdasarkan uji analisis survival dengan Kaplan-Meier pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa waktu ketahanan hidup subjek dengan indeks ROX $\leq 15,06$ adalah 24 hari, lebih pendek

dibandingkan kelompok indeks > 15,06 yaitu 31 hari ($p < 0,001$) dan rerata lama rawat inap pada kelompok indeks ROX $\leq 15,06$ adalah 17 hari, lebih lama dibandingkan kelompok indeks > 15,06 yaitu 14 hari ($p=0,002$).

Saran dilakukan penelitian lanjutan dengan metode pemilihan sampel menggunakan *stratified random sampling* supaya jumlah masing-masing kelompok berimbang atau dilakukan secara multisenter supaya mengurangi kemungkinan terjadinya bias sampel akibat karakteristik demografi yang mungkin berbeda pada masing-masing daerah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S-M, Bahreini E. A Comprehensive Review of COVID-19 Characteristics. *Biological Procedures Online* [Internet]. 2020 Aug 4;22(1).
2. COVID-19 GTPP. Peta Sebaran | Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 [Internet]. covid19.go.id. 2020.
3. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgraduate Medical Journal* [Internet]. 2020 Sep 25;97(1147):postgradmedj-2020-138577.
4. Alipoor SD, Jamaati H, Tabarsi P, Mortaz E. Immunopathogenesis of Pneumonia in COVID-19. *Tanaffos* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 May 23];19(2):79–82.
5. Nitsure M, Sarangi B, Shankar GH, Reddy VS, Walimbe A, Sharma V, et al. Mechanisms of Hypoxia in COVID-19 Patients: A Pathophysiologic Reflection. *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine* [Internet]. 2020 Oct 1;24(10):967–70.
6. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Medical Journal of Australia*. 2020 Jun 22;213(2).
7. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard J-D, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *Journal of critical care* [Internet]. 2016;35:200–5.
8. Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, et al. Derivation and validation of SpO₂/FiO₂ ratio to impute for PaO₂/FiO₂ ratio in the respiratory

- component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Critical Care Medicine*. 2009 Apr;37(4):1317–21.
9. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FiO₂ Ratio and the PaO₂/FiO₂ Ratio in Patients with Acute Lung Injury or ARDS. *Chest* [Internet]. 2007 Aug [cited 2019 May 29];132(2):410–7.
 10. Tatkov S. Nasal High-Flow Therapy: Role of FiO₂ in the ROX Index. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019 Jul;200(1):115–6.
 11. Nugraha PK, Utariani A, Setiawan P, Semedi BP. ROX Index as a Predictor of Intubation Risk and 28-Day Mortality in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *International Journal Of Scientific Advances*. 2022;3(1).
 12. Gianstefani A, Farina G, Salvatore V, Alvau F, Artesiani ML, Bonfatti S, et al. Role of ROX index in the first assessment of COVID-19 patients in the emergency department. *Internal and Emergency Medicine*. 2021 Mar 1;16(7):1959–65.
 13. Celejewska-Wójcik N, Polok K, Górka K, Stachura T, Kania A, Nastalek P, et al. High-flow nasal oxygen therapy in the treatment of acute respiratory failure in severe COVID-19 pneumonia: a prospective observational study. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2021 May 28.
 14. Hu M, Zhou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020 Dec;20(1).
 15. Zhou H, Ni W-J, Huang W, Wang Z, Cai M, Sun Y-C. Advances in Pathogenesis, Progression, Potential Targets and Targeted Therapeutic Strategies in SARS-CoV-2- Induced COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2022 Apr 5;13.
 16. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Internet]. *PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2020.
 17. García-Grimshaw M, Flores-Silva FD, Chiquete E, Cantú-Brito C, Michel-Chávez A, Vigueras-Hernández AP, et al. Characteristics and predictors for silent hypoxemia in a cohort of hospitalized COVID-19 patients. *Autonomic Neuroscience*. 2021 Nov;235:102855.
 18. Chatterjee NA, Jensen PN, Harris AW, Nguyen DD, Huang HD, Cheng RK, et al. Admission respiratory status predicts mortality in COVID-19. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2021 May 24;15(5):569–72.

