

## PENELITIAN

## Hubungan Rasio Bun-Albumin Plasma Terhadap Mortalitas Dan Lama Rawat Pasien COVID-19 Di RSUP Dr. Sardjito

Githa Rizki Primastuti<sup>1\*</sup>, Calcarina Fitriani R. W.<sup>1</sup>, Akhmad Yun Jufan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Anestesi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

\*Corresponden author : githarprimastuti@gmail.com

### ABSTRAK

**Article Citation :** Githa Rizki Primastuti, Calcarina Fitriani R. W., Akhmad Yun Jufan. Hubungan Rasio Bun-Albumin Plasma Terhadap Mortalitas Dan Lama Rawat Pasien COVID-19 Di RSUP Dr. Sardjito. Jurnal Komplikasi Anestesi 11(2)-2024.

**Latar Belakang:** Peningkatan insidensi pandemi COVID-19 menyebabkan tingkat mortalitas dan lama rawat yang cukup tinggi pada negara berkembang. Deteksi dini diperlukan untuk menekan angka mortalitas. Metode deteksi dini dilaporkan, seperti RT-PCR, immunoassay, dan CT-scan, tetapi memerlukan biaya mahal. Peningkatan BUN dengan penurunan albumin adalah kondisi laboratorium yang dihasilkan oleh keadaan inflamasi tinggi, seperti COVID-19. Hubungan rasio BUN-Albumin plasma penderita pneumonia terbukti dalam memprediksi mortalitas dan lama rawat lebih kuat dibandingkan dengan parameter tunggal BUN atau albumin. Jika terbukti berhubungan, penanda ini menguntungkan karena dapat diakses secara luas, sederhana, dan ekonomis. **Tujuan:** Mengetahui hubungan antara rasio BUN-Albumin plasma terhadap mortalitas dan lama rawat pasien COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito. **Metode:** Rancangan penelitian dengan metode studi observasional kohort retrospektif pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito. Data kadar BUN dan albumin plasma saat admisi dikumpulkan untuk menghitung cut-off optimal menggunakan kurva ROC. Hubungan antara kadar rasio BUN-Albumin dengan mortalitas dianalisis dengan metode chi-square test dilanjutkan dengan regresi logistik pada analisis multivariat. Analisis terhadap lama rawat inap menggunakan analisis survival cox-regression dan dinyatakan signifikan apabila menghasilkan  $p < 0,05$ . **Hasil:** Total subjek penelitian adalah 1650 pasien, dengan median usia 56 tahun. Nilai cut-off rasio BUN-Albumin dalam memprediksi mortalitas didapatkan 5,634, dengan sensitivitas 65,0% dan spesifisitas 63,7%. (AUC = 0,689; 95% CI 0,663-0,715;  $p=0,001$ ). Analisis multivariat menunjukkan bahwa peningkatan rasio BUN-Albumin menjadi faktor yang independen dan signifikan sebagai prediktor mortalitas (OR 2,378; 95% CI 1,809 – 3,127) dan lama rawat pasien (HR 0,655; 95% CI 0,574 - 0,748;  $p<0,001$ ). Usia, jenis kelamin, penggunaan oksigenasi tekanan positif, hipertensi, obesitas, PPOK, dan asma tidak secara independent berhubungan dengan mortalitas. **Kesimpulan:** Peningkatan rasio BUN-Albumin secara independen dan signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas dan lama rawat inap pasien COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, rasio BUN-Albumin plasma, mortalitas, lama rawat

## Pendahuluan

Pada tanggal 31 Desember 2019, Tiongkok melaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya. Data epidemiologi menunjukkan 66% pasien berkaitan dengan satu live market di Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok. Sampel pasien diteliti dan menunjukkan adanya infeksi coronavirus yang diberi nama 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV). Pada tanggal 11 Februari 2020, World Health Organization (WHO) memberi nama virus baru tersebut Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2) dan nama penyakitnya sebagai Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Virus ini adalah virus single-stranded RNA (ribonucleic acid) yang dapat diisolasi dari beberapa jenis hewan, awalnya berasal dari kelelawar, kemudian berpindah ke manusia<sup>1</sup>.

COVID-19 menelan jutaan jiwa di seluruh dunia. Hal tersebut memperkuat pentingnya secara dini memprediksi morbiditas dan mortalitas pada penyakit ini. Hal ini ditujukan agar pasien yang diprediksi mengalami morbiditas dan mortalitas tinggi dapat ditangani lebih cepat dan agresif<sup>2</sup>.

BUN merupakan biomarker yang digunakan untuk mengevaluasi fungsi CURB-65 yang sering digunakan pada pasien pneumonia<sup>3</sup>. Kadar BUN didapatkan lebih tinggi pada pasien dengan pneumonia, PPOK, pankreatitis, infark miokard akut, gagal jantung, sepsis, dan pasien geriatri. Penelitian yang dilakukan oleh Cheng *et al* pada tahun 2020 juga menunjukkan bahwa kadar BUN dapat memprediksi mortalitas pada pasien COVID-19<sup>4</sup>.

Albumin merupakan suatu protein darah terpenting yang disintesis oleh hepar dan berperan penting dalam mempertahankan tekanan osmotik. Kadar albumin yang rendah dapat ditemukan pada pasien dengan pneumonia, sindroma koroner akut,

pankreatitis, dan pasien geriatri. Berdasarkan studi yang dilakukan Violi *et al* pada tahun 2021 menunjukkan bahwa penurunan kadar albumin pada pasien COVID-19 berhubungan dengan mortalitas<sup>5</sup>.

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ryu *et al* pada tahun 2021 dan Dundar *et al* pada tahun 2021 pada pasien pneumonia terkait hubungan rasio BUN-Albumin plasma dengan mortalitas, didapatkan hasil bahwa kekuatan rasio BUN-Albumin plasma dalam memprediksi mortalitas lebih kuat dibandingkan jika hanya BUN atau albumin<sup>3,6</sup>.

Dalam penelitian ini, kami bertujuan untuk mengetahui hubungan rasio BUN-Albumin plasma dalam memprediksi mortalitas dan lama rawat pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito.

## Metode

Rancangan penelitian dengan metode studi observasional kohort retrospektif dengan mengambil data sekunder dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito. Penelitian dilakukan dengan mengumpulkan data rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dilakukan pemeriksaan BUN dan albumin plasma saat admisi. Data diambil dari rekam medis di Instalasi Catatan Medis RSUP Dr. Sardjito. Penelitian dimulai setelah mendapatkan persetujuan komite etik. Populasi penelitian yang digunakan adalah seluruh pasien terindikasi rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan RT-PCR swab nasofaring atau tenggorok pada kelompok umur >18 tahun yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito sejak 1 Januari 2021 hingga 31 Desember 2022. Sampel yang digunakan adalah semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari populasi penelitian.

Data diperiksa kelengkapan dan keakuratannya kemudian diberi kode, ditabulasi, dan dimasukkan ke dalam komputer. Data karakteristik subjek penelitian disajikan dalam bentuk nilai-nilai statistik deskriptif seperti *mean* dan standar deviasi (variabel numerik berdistribusi normal), *median* dan *range* (variabel numerik tidak berdistribusi normal), dan distribusi frekuensi (variabel kategorik). Uji normalitas data variabel numerik dilakukan dengan teknik *kolmogorov-smirnov*. Apabila pengujian menghasilkan  $p > 0,05$  maka data dinyatakan berdistribusi normal.

Data kadar BUN dan albumin plasma saat admisi dikumpulkan untuk menghitung *cut-off* optimal menggunakan kurva ROC. Hubungan antara kadar rasio BUN albumin dengan mortalitas dianalisis dengan metode *chi-square test*. Sementara itu, analisis terhadap lama rawat inap dilakukan menggunakan analisis *survival cox-regression*. Setelah didapatkan hasil secara univariat dan bila didapatkan nilai  $p < 0,25$  dilanjutkan dengan analisis multivariat antara variable bebas dan variabel lain terhadap mortalitas dengan uji regresi logistik untuk

mortalitas, dan uji *cox-regression* untuk lama rawat inap. Analisis *survival* terhadap lama rawat inap juga dilakukan menggunakan *Kaplan Meier*. Pengujian dinyatakan signifikan apabila menghasilkan  $p < 0,05$ .

### Hasil

Uji normalitas data dilakukan dengan teknik *Kolmogorov Smirnov* dan didapatkan data terdistribusi tidak normal. Sehingga, data karakteristik subjek penelitian disajikan dalam bentuk nilai-nilai statistik deskriptif dengan menggunakan median.

Karakteristik subjek penelitian digambarkan pada Tabel 1. Dari 1650 sampel, diketahui median usia pasien 56 tahun dan terdiri atas 852 laki-laki (51,6%) dan 798 perempuan (48,4%). Sebagian kecil pasien membutuhkan oksigenasi tekanan positif (3,75%) dan memiliki tingkat kesadaran GCS 13 - 15 (93,2%). Proporsi derajat keparahan COVID-19 subjek penelitian relatif seimbang, dengan paling banyak menderita COVID-19 derajat berat (32,0%). Komorbid yang paling banyak ditemukan adalah hipertensi 486 (29,4%). Median rasio BUN-Albumin admisi adalah 5,31.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

	Median (minimal – maksimal)	n	% (N = 1650)
Usia	56,00 (18,00 – 99,00)		
Jenis kelamin	Wanita	798	48,4%
	Laki-laki	852	51,6%
Derajat COVID-19	Ringan	293	17,7%
	Sedang	372	22,5%
	Berat	528	32,0%
	Kritis	458	27,7%
Penggunaan oksigenasi tekanan positif		61	3,7%
Kesadaran	GCS (13-15)	1538	93,2%
	GCS (9-12)	46	2,8%
	GCS (3-8)	67	4,1%

Hipertensi		486	29,4%
Penyakit kardiovaskular		191	11,6%
Diabetes melitus		425	25,7%
Keganasan		170	10,3%
Obesitas		124	7,5%
PPOK		248	15,0%
Asma		75	4,5%
Penyakit serebrovaskular		107	6,5%
BUN admisi	17,40 (2,37 – 229,10)		
Albumin admisi	3,34 (0,9 – 5,41)		
Rasio BUN-Albumin plasma	5,31 (0,65 – 88,03)		
Luaran	Hidup	1004	60,8%
	Mati	646	39,2%

Analisis ROC dilakukan untuk menentukan *cut-off* rasio BUN-Albumin admisi guna mengklasifikasikan pasien risiko mortalitas tinggi dan rendah. *Cut-off* yang dipilih adalah titik terjauh dari kurva ke garis

diagonal, yang secara matematis memberikan performa prognostik (kombinasi sensitivitas dan spesifisitas) optimal.

Tabel 2. Tabel Area Under Curve (AUC), sensitivitas, dan spesifisitas rasio BUN-Albumin saat Admisi

	AUC	P	95% CI	<i>Cut-off</i>	Sensitivitas	Spesifisitas
Rasio BUN-Albumin	0,689	0,001	0,663-0,715	5,634	65,0%	63,7%

Tabel 3. Sensitivitas, spesifisitas, dan Youden's Index nilai *cut-off* berdasarkan kurva ROC

Nilai <i>Cut-Off</i>	Sensitivitas	Spesifisitas	<i>Youden's Index</i>
5.610	0.650	0.635	0.285
5.623	0.650	0.636	0.286
<b>5.634</b>	<b>0.650</b>	<b>0.637</b>	<b>0.287</b>
5.636	0.649	0.637	0.285
5.647	0.649	0.638	0.286

Tabel 4. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Luaran Mortalitas

		Luaran				p
		Meninggal (N=646)		Hidup (N=1004)		
		N	%	n	%	
Usia	≥ 60 tahun	283	44,6%	352	55,4%	<0,001**
	< 60 tahun	363	35,7%	653	64,3%	
Jenis kelamin	Laki-laki	352	41,3%	500	58,7%	0,060*
	Wanita	294	36,8%	505	63,2%	

Derajat COVID-19		49	16,7%	244	83,3%	
	Sedang	53	14,2%	319	85,8%	<0,001**+
	Berat	98	18,6%	430	81,4%	
	Kritis	446	97,4%	12	2,6%	
Penggunaan oksigenasi tekanan positif		49	80,3%	12	19,7%	<0,001**+
Kesadaran	GCS (13-15)	557	36,2%	981	63,8%	
	GCS (9-12)	32	69,6%	14	30,4%	<0,001**+
	GCS (3-8)	57	85,1%	10	14,9%	
Hipertensi		177	36,4%	309	63,6%	0,145 <sup>+</sup>
Penyakit kardiovaskular		77	40,3%	114	59,7%	0,713
Diabetes melitus		175	41,2%	250	58,8%	0,315
Keganasan		84	49,4%	86	50,6%	0,004**+
Obesitas		37	29,8%	87	70,2%	0,028**+
PPOK		133	53,6%	115	46,4%	<0,001**+
Asma		35	46,7%	40	53,3%	0,171 <sup>+</sup>
Penyakit serebrovaskular		43	40,2%	64	59,8%	0,816

\*) $p < 0,05$  signifikan secara statistik, diuji menggunakan *chi-square*

+)  $p < 0,25$ , akan diuji pada analisis multivariat

GCS: *Glasgow Coma Scale*

Hasil analisis ROC didapatkan AUC = 0,689 dengan  $p = 0,001$ . Hal ini menunjukkan bahwa rasio BUN-Albumin merupakan prediktor signifikan dalam memprediksi kematian, tetapi kualitas diskriminasi dalam kategori lemah. *Cut-off* optimal dengan metode *Youden Index*, yaitu jarak terjauh antara sensitivitas dengan 1-spesifitas, didapatkan angka rasio BUN-Albumin pada angka 5,634 dengan sensitivitas 65,0% dan spesifitas 63,7%.

Data demografi subjek penelitian dianalisis berdasarkan mortalitas, seperti pada Tabel 4. Subjek <60 tahun secara signifikan lebih banyak memiliki luaran hidup (64,1%,  $p = 0,001$ ). Sejumlah 352 (41,3%) pasien laki-laki mengalami mortalitas, lebih banyak dibanding perempuan (36,8%), tetapi tidak menunjukkan perbedaan bermakna ( $p = 0,060$ ). Terdapat perbedaan karakteristik signifikan antara subjek hidup dan subjek meninggal, yakni pada penggunaan oksigen tekanan positif, derajat keparahan COVID-19,

tingkat kesadaran, serta komorbid keganasan, obesitas, dan PPOK. Pasien yang membutuhkan oksigen tekanan positif secara signifikan lebih banyak memiliki luaran meninggal dunia ( $p < 0,001$ ). Pasien COVID-19 derajat kritis juga secara signifikan lebih banyak meninggal dunia ( $p = 0,001$ ). Dari tingkat kesadaran, pasien dengan penurunan kesadaran sedang (GCS 9 – 12) secara signifikan lebih banyak meninggal dunia (69,6%), begitu pula dengan penurunan kesadaran berat juga lebih banyak mengalami mortalitas (85,1%), dengan perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p = 0,001$ ). Dari segi komorbid, pasien PPOK sedikit lebih banyak memiliki luaran meninggal dunia, dengan perbedaan yang bermakna secara statistik (53,6%,  $p < 0,001$ ). Pasien keganasan juga memiliki proporsi luaran yang seimbang, yakni 49,4% hidup dan 50,6% meninggal dunia, dengan perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p = 0,004$ ). Sementara itu, pasien obesitas lebih banyak

bertahan hidup, yakni sebanyak 70,2% ( $p = 0,028$ ).

Setelah analisis univariat dilakukan seperti yang disajikan pada Tabel 4, dilakukan analisis uji multivariat dengan regresi logistik untuk mengetahui faktor yang berpengaruh

signifikan terhadap mortalitas dari variabel bebas dan variabel perancu. Variabel yang dilanjutkan dalam analisis multivariat adalah variabel yang memiliki  $p < 0,25$  pada uji univariat.

Tabel 5. Hasil Analisis Multivariat Rasio BUN-Albumin Plasma dan Variabel Lain dengan Mortalitas pada Pasien COVID-19

	p	OR	CI 95%
Rasio BUN-Albumin ( $\geq 5,634$ )	<0,001 *	2,378	1,809 - 3,127
Usia (>60 tahun)	0,428	1,120	0,846 - 1,482
Jenis kelamin (pria)	0,486	0,908	0,692 - 1,191
Derajat COVID-19	<0,001 *	6,203	5,106 - 7,537
Penggunaan oksigenasi tekanan positif	0,160	1,682	0,814 - 3,478
Kesadaran	<0,001 *	3,158	2,095 - 4,761
Hipertensi	0,224	0,829	0,612 - 1,122
Keganasan	<0,001 *	10,283	6,330 - 16,705
Obesitas	0,854	1,051	0,620 - 1,783
PPOK	0,855	1,037	0,706 - 1,523
Asma	0,808	0,920	0,467 - 1,811

\*) $p < 0,05$  signifikan secara statistik

Dari analisis multivariat didapatkan rasio BUN-Albumin tetap signifikan dalam memprediksi kematian ( $p < 0,001$  dan OR = 2,378). Faktor lain yang berpengaruh signifikan terhadap kematian adalah komorbid keganasan dengan OR 10,28 ( $p < 0,001$ ). Derajat COVID-19 (OR 6,20;  $p < 0,001$ ) dan penurunan kesadaran (OR 3,16 dan  $p < 0,001$ ) juga merupakan faktor yang secara independen mempengaruhi mortalitas.

Berdasarkan tabel tersebut, terdapat perbedaan durasi rawat inap pasien berdasarkan setiap variabelnya seperti yang

ditunjukkan pada Tabel 6. Analisis menunjukkan bahwa median waktu rawat inap pasien dengan rasio BUN-Albumin  $\geq 5,634$  lebih lama (7,67 hari) dibanding pasien dengan rasio BUN-Albumin  $\leq 5,634$  (6,88). Analisis univariat dilakukan untuk melihat perbedaan lama rawat inap antara rasio BUN-Albumin yang rendah dan tinggi menggunakan analisis *Cox-Regression*. Dari analisis tersebut, variabel yang memiliki  $p < 0,25$  akan dilanjutkan untuk dilakukan analisis multivariat, untuk dicari variabel yang secara bebas dan independen dalam mempengaruhi lama rawat inap.

Tabel 6. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Lama Rawat Inap

Variabel	Lama Rawat Inap (Hari)	
		Median (minimal – maksimal)
Rasio BUN-Albumin	≥5,634	7,67 (0,00 – 57,57)
	<5,634	6,88 (0,00 – 72,80)
Usia	≥60 tahun	7,03 (0,00 – 72,80)
	<60 tahun	7,00 (0,00 – 57,57)
Jenis kelamin	Wanita	6,87 (0,00 – 58,35)
	Laki-laki	7,59 (0,00 – 72,80)
Derajat COVID-19	Ringan	6,00 (0,00 – 56,00)
	Sedang	7,00 (0,00 – 51,00)
	Berat	9,00 (0,00 – 72,80)
Penggunaan oksigenasi tekanan positif	Kritis	5,98 (0,00 – 46,00)
	Ya	7,33 (0,00 – 58,35)
Kesadaran	Tidak	7,00 (0,00 – 72,80)
	GCS (13-15)	7,00 (0,00 – 72,80)
Hipertensi	GCS (9-12)	6,00 (0,00 – 58,35)
	GCS (3-8)	6,00 (0,00 – 34,75)
	Ya	8,00 (0,00 – 72,80)
Penyakit kardiovaskular	Tidak	6,71 (0,00 – 58,35)
	Ya	7,00 (0,00 – 39,58)
Diabetes melitus	Tidak	7,00 (0,00 – 72,80)
	Ya	8,01 (0,00 – 72,80)
Keganasan	Tidak	6,70 (0,00 – 56,00)
	Ya	7,00 (0,00 – 41,00)
Obesitas	Tidak	7,00 (0,00 – 72,80)
	Ya	7,00 (1,00 – 57,57)
PPOK	Tidak	7,00 (0,00 – 72,80)
	Ya	9,02 (0,48 – 57,57)
Asma	Tidak	7,00 (0,00 – 72,80)
	Ya	6,55 (0,98 – 39,58)
Penyakit serebrovaskular	Tidak	7,00 (0,00 – 72,80)
	Ya	7,00 (0,00 – 58,35)
	Tidak	7,00 (0,00 – 72,80)

GCS: Glasgow Coma Scale

Tabel 7. Analisis Univariat dan Multivariat Rasio BUN-Albumin dan Variabel Lain Terhadap Lama Rawat Inap pada Pasien COVID-19

Variabel	Univariat			Multivariat		
	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI

Rasio BUN-Albumin ( $\geq 5,634$ )	<0,001* +	0,58 6	0,515 – 0,667	<0,001* 0,655	0,574 – 0,748
Usia ( $\geq 60$ tahun)	0,003** +	0,82 2	0,722 – 0,936	0,668	0,971 0,848 - 1,112
Jenis kelamin (pria)	0,004** +	0,833 8	0,736 – 0,943	0,008* 0,842	0,742 – 0,956
Derajat COVID-19	0,001** +	0,617 9	0,580 – 0,657	<0,001 0,638	0,596 – 0,681
Penggunaan oksigenasi tekanan positif	<0,001* +	0,27 9	0,157 – 0,496	0,009 0,461	0,258 – 0,824
Kesadaran	<0,001* +	0,48 8	0,372 – 0,640	<0,001 0,536	0,408 – 0,705
Hipertensi	0,109 <sup>+</sup>	0,89 6	0,783 – 1,025	0,906	1,009 0,873 – 1,165
Penyakit kardiovaskular	0,843	0,98 1	0,807 – 1,192		
Diabetes melitus (DM)	<0,001* +	0,741 9	0,641 – 0,856	0,243	0,912 0,781 – 1,065
Keganasan	0,215 <sup>+</sup>	0,86 9	0,697 – 1,085	<0,001* 0,562	0,448 - 0,705
Obesitas	0,337	1,114	0,894 – 1,388		
PPOK	<0,001* +	0,56 6	0,466 – 0,687	<0,001* 0,709	0,580 - 0,867
Asma	0,373	0,86 6	0,631 – 1,188		
Penyakit serebrovaskular	0,300	0,87 4	0,678 – 1,127		

\*) $p < 0,05$  signifikan secara statistik +)  $p < 0,25$ , akan diuji pada analisis multivariat

Analisis univariat menunjukkan bahwa rasio BUN-Albumin ( $p < 0,001$ ), usia ( $p = 0,003$ ), jenis kelamin ( $0,004$ ), komorbid DM ( $p < 0,001$ ), PPOK ( $p < 0,001$ ), kesadaran ( $p < 0,001$ ), kebutuhan oksigen tekanan positif ( $p < 0,001$ ), dan derajat COVID-19 ( $p < 0,001$ ) memiliki hubungan signifikan terhadap lama rawat inap. Dari analisis univariat, variabel dengan  $p < 0,25$  kemudian dianalisis secara multivariat. Didapatkan variabel yang secara independen dan signifikan mempengaruhi lama rawat inap adalah rasio BUN-Albumin

( $p < 0,001$ ), jenis kelamin ( $p = 0,008$ ), derajat COVID-19 ( $p < 0,001$ ), penggunaan oksigenasi tekanan positif ( $p < 0,001$ ), penurunan kesadaran ( $p < 0,001$ ), dan komorbid keganasan ( $p < 0,001$ ) serta PPOK ( $p < 0,001$ ). Nilai HR  $< 1$  pada variabel-variabel tersebut menunjukkan berkurangnya kemungkinan "event" atau berkurangnya kemungkinan pasien *discharge* pada pasien yang hidup. Artinya, variabel-variabel tersebut meningkatkan risiko rawat inap yang lebih lama.



## Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk menilai hubungan rasio BUN-Albumin saat admisi guna mengidentifikasi potensinya sebagai parameter sederhana dalam memprediksi mortalitas pasien COVID-19. Analisis penelitian ini menunjukkan nilai *cut-off* optimal rasio BUN-Albumin sebesar 5,634 mg/g, dengan sensitivitas 65,0% dan spesifisitas 63,7%, serta AUC 0,689 (CI 95% 0,663-0,715;  $p < 0,001$ ). Hal tersebut menandakan bahwa rasio BUN-Albumin merupakan prediktor signifikan dalam memprediksi kematian, tetapi kemampuan diskriminasinya dalam membedakan kelompok meninggal dan hidup dalam kategori lemah karena memiliki AUC  $< 0,7$ . Jika dibandingkan dengan penelitian Küçükceran *et al* pada tahun 2021 dan Singh and Singh pada tahun 2022, *cut-off point* pada penelitian ini memiliki spesifisitas lebih tinggi, tetapi sensitivitas lebih rendah. Artinya, dengan *cut-off* tersebut, rendahnya sensitivitas dapat menyebabkan negatif palsu, sehingga pasien yang berisiko meninggal dunia bisa memiliki rasio BUN-Albumin  $< 5,634$  mg/g<sup>7,9</sup>.

Analisis *chi-square* pada penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara rasio BUN-Albumin dengan kejadian mortalitas. Rasio BUN-Albumin  $> 5,634$  mg/g saat admisi menunjukkan peningkatan risiko 3,26 kali lipat untuk meninggal dunia (95% CI 2,65 – 4,00;  $p = 0,001$ ). Hasil ini sejalan oleh temuan beberapa penelitian sebelumnya. Studi oleh Singh and Singh pada tahun 2022 menunjukkan nilai rasio BUN-Albumin meningkat secara signifikan pada kelompok meninggal dunia (median 8,33 mg/g; 2,07 – 21,86) dibandingkan dengan kelompok hidup (median 6,11 mg/g; 1,26 – 23,33),  $p = 0,003$ <sup>7</sup>. Pasien dengan rasio BUN-Albumin  $> 6,23$

mg/g menunjukkan 3,13 kali lebih berisiko meninggal dunia<sup>7</sup>.

Pada penelitian ini, terdapat hubungan signifikan antara usia dan mortalitas pasien COVID-19. Sebanyak 64,3% pasien berusia kurang dari 60 tahun (non-geriatri) memiliki luaran hidup ( $p < 0,001$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Kaeley *et al* pada tahun 2023 terhadap 352 pasien COVID-19 sedang dan berat yang menunjukkan bahwa usia pasien yang bertahan hidup secara signifikan lebih muda dibanding pasien meninggal dunia, yakni  $51.99 \pm 15.71$  dibanding  $72.01 \pm 13.67$  tahun ( $p < 0,001$ )<sup>8</sup>. Pada populasi geriatri, penuaan sistem imun disebut sebagai penyebab utama peningkatan kerentanan terhadap infeksi. *Immunosenescence* adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan penurunan fungsi dan efektivitas sistem kekebalan tubuh yang berkaitan dengan usia<sup>8</sup>.

Pada analisis univariat, pasien obesitas lebih banyak memiliki luaran hidup (70,2%) ( $p = 0,027$ ). Hal ini berlawanan dengan meta-analisis terhadap 3,140,413 pasien dari 167 penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa obesitas berkaitan erat dengan peningkatan risiko untuk mengalami penyakit COVID-19 derajat berat (RR=1.52, 95% CI 1.41-1.63,  $p < 0.001$ , I<sub>2</sub> = 97%) dan peningkatan risiko terjadinya mortalitas (RR=1.09, 95% CI 1.02-1.16,  $p = 0.006$ , I<sub>2</sub> = 97%)<sup>7</sup>. Terdapat beberapa mekanisme biologis yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko derajat keparahan atau tingkat mortalitas pasien COVID-19 yang mengalami obesitas. Pertama, disfungsi imun akibat lemak ektopik pada pasien obesitas dapat memperburuk inflamasi yang disebabkan oleh COVID-19 melalui peningkatan regulasi sitokin proinflamasi, seperti interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ),

angiotensin II (ATII), dan protrombotin. Kedua, pasien obesitas ditemukan mengalami penurunan kadar adipokin antiinflamasi, adiponektin, yang terkait dengan peningkatan kadar ATII.

Kebutuhan oksigen tekanan positif berhubungan signifikan terhadap mortalitas ( $p < 0,001$ ), namun bukan merupakan faktor risiko mortalitas yang independen pada analisis multivariat ( $p = 0,160$ ). Hal ini dapat disebabkan karena gagal napas terbukti sebagai penyebab kematian pada sekitar 70% kasus COVID-19<sup>9</sup>.

PPOK juga merupakan variabel yang memiliki hubungan dengan mortalitas ( $p < 0,002$ ), tetapi tidak cukup berpengaruh terhadap mortalitas pada regresi logistik ( $p = 0,855$ ). Hasil sedikit berbeda ditunjukkan oleh penelitian terdahulu menunjukkan angka kematian pasien dengan PPOK adalah 15% dibanding 4% pada pasien tanpa PPOK, dengan analisis multivariat regresi logistik menunjukkan pasien PPOK 2,2 kali lebih berisiko mengalami mortalitas (95% CI 1,126 – 4,311;  $p < 0,001$ )<sup>12</sup>. Mekanisme yang mungkin mendasari adalah fungsi paru awal yang lebih buruk dan kadar oksigen yang lebih rendah pada pasien PPOK, sehingga lebih berisiko mengalami gagal napas hingga menyebabkan mortalitas pada pasien COVID-19. Selain itu, peningkatan ekspresi sel epitel bronkial akibat ekspresi ACE2 juga banyak terjadi pada pasien PPOK. Akibatnya, terjadi peningkatan angiotensin II (ATII) yang secara tidak langsung berperan pada progresi COVID-19<sup>12</sup>.

Hasil analisis multivariat didapatkan bahwa rasio BUN-Albumin tetap signifikan dalam memprediksi kematian, dimana peningkatan rasio BUN-Albumin  $> 5,634$  mg/g meningkatkan risiko mortalitas 2,38 kali lipat (95% CI 1,809 - 3,127;  $p = 0,001$ ). Hal serupa ditunjukkan oleh penelitian terdahulu

terhadap 358 pasien COVID-19 derajat sedang dan berat yang dirawat inap di ICU pada sebuah RS di Turki yang melakukan analisis multivariat dengan regresi logistik. Melalui analisis multivariat, derajat COVID-19 ditemukan berakitan erat secara independen dan signifikan terhadap mortalitas (OR 6,203; 95% CI 5,106 – 7,537;  $p < 0,001$ ). Artinya pada penelitian ini, setiap peningkatan 1 derajat keparahan COVID-19 yang diderita (ringan – sedang – berat – kritis), akan meningkatkan pula risiko mortalitas sebesar 6,2 kali lipat. Hal serupa terjadi pada penelitian terhadap 689 pasien RS Hasan Sadikin di Indonesia yang menunjukkan bahwa tingkat keparahan penyakit sangat terkait dengan kematian, dengan pasien COVID-19 derajat berat 7,9 kali lipat meningkatkan risiko mortalitas dibanding derajat ringan – sedang melalui analisis Kaplan-Meier ( $p < 0,001$ ).

Selain rasio BUN-Albumin dan derajat keparahan COVID-19, terdapat variabel lain yang ditemukan merupakan prediktor independen dalam terjadinya mortalitas pada penelitian ini, yakni komorbid keganasan (OR 10,28; 95% CI 6,330 – 16,705;  $p < 0,001$ ), dan penurunan kesadaran (OR 3,16; 95% CI 2,095 – 4,761;  $p < 0,001$ ). Studi terdahulu menyatakan bahwa memiliki setidaknya satu komorbiditas terkait dengan peningkatan keparahan penyakit COVID-19<sup>7</sup>.

Pada penelitian ini, penurunan kesadaran merupakan faktor independen terjadinya mortalitas pasien COVID-19, dengan OR 3,16 (95% CI 2,095 – 4,761;  $p < 0,001$ ). Hal ini menunjukkan bahwa setiap perburukan penurunan kesadaran sebanyak 1 tingkat (penurunan kesadaran ringan (GCS 13 – 15), penurunan kesadaran sedang (GCS 9 – 12), dan penurunan kesadaran berat (GCS 3 – 8) akan memperbanyak risiko mengalami mortalitas sebesar 3,16 kali. Penelitian terdahulu memiliki kesesuaian dengan

penelitian ini yang menunjukkan bahwa GCS 9 – 14 dan GCS <9 merupakan faktor independen dan signifikan dalam memprediksi terjadinya mortalitas, dengan HR masing-masing 46,757 (104,346 – 211,299;  $p < 0,001$ ) dan 65,855 (14,109 – 307,385;  $p < 0,001$ ). Penyebab perubahan kesadaran pada penderita COVID-19 belum sepenuhnya dipahami. Adanya inflamasi sistemik dapat menyebabkan perubahan permeabilitas *blood-brain-barrier*, perubahan mikrosirkulasi otak, disfungsi endotel mitokondria dan pembuluh darah, peningkatan toksin dan stres oksidatif, kerusakan neuron secara langsung, gangguan neurotransmitter, dan perubahan kadar asam amino yang dapat mengganggu fungsi otak.

Analisis terhadap lama rawat inap dilakukan secara univariat dan multivariat menggunakan *cox-regression*. Dari analisis multivariat, didapatkan variabel yang secara independen dan signifikan mempengaruhi lama rawat inap adalah rasio BUN-Albumin  $> 5,634$  ( $p < 0,001$ ), jenis kelamin pria ( $p = 0,008$ ), derajat COVID-19 ( $p < 0,001$ ), penggunaan oksigenasi tekanan positif ( $p = 0,009$ ), penurunan kesadaran ( $p < 0,001$ ), dan komorbid keganasan ( $p < 0,001$ ), serta PPOK ( $p < 0,001$ ). Sementara itu, usia, hipertensi, dan diabetes melitus memiliki hubungan dengan mortalitas, namun tidak terbukti cukup independen pada analisis multivariat. Nilai HR  $< 1$  pada variabel-variabel tersebut menunjukkan berkurangnya kemungkinan “*event*” atau berkurangnya kemungkinan pasien *discharge* pada pasien yang hidup.

Penelitian mengenai rasio BUN-Albumin terhadap lama rawat inap pasien COVID-19 masih jarang dilakukan. Variabel dependen yang biasa digunakan untuk menggambarkan prognosis oleh nilai rasio BUN-Albumin adalah mortalitas. Akan tetapi,

terdapat beberapa penelitian terdahulu yang meneliti hubungan BUN-Albumin terhadap lama rawat inap pasien yang sedang menjalani operasi kardiak dan pasien kolesistitis.

Disfungsi kekebalan tubuh yang parah pada pasien dengan COVID-19 kritis dapat menyebabkan pasien membutuhkan lebih banyak antibiotik berspektrum luas. Pasien pada kelompok pasien COVID-19 derajat kritis mengalami gangguan koagulasi ringan dan kadar BUN serta kreatin kinase yang sedikit meningkat. Komplikasi ekstrapulmoner, terutama cedera jantung atau ginjal sering terjadi pada pasien COVID-19 derajat kritis.

Tingkat kesadaran (HR 0,536; 95% CI 0,408 – 0,705,  $p < 0,001$ ) merupakan faktor selanjutnya yang secara independen dapat memperpanjang durasi lama rawat inap. Hal ini menunjukkan bahwa setiap penurunan kesadaran sebanyak 1 tingkat (penurunan kesadaran ringan/GCS 13 – 15, penurunan kesadaran sedang/GCS 9 – 12, dan penurunan kesadaran berat/GCS 3 – 8) akan berisiko memperpanjang rawat inap sebesar 46,4%. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa tingkat kesadaran koma memiliki keterkaitan dengan kematian (OR 7,77 dan 95% CI 6,29 - 9,65) dan peningkatan durasi rawat inap (13 hari [IQR 11,9–14,1] dibanding 11 hari [IQR 9,6-12,4]). Berhubungan dengan penjelasan terhadap mortalitas, mekanisme gangguan kesadaran pada COVID-19 dapat sedikit berbeda mengingat invasi patogen langsung pada sistem saraf pusat dapat dilakukan oleh virus neurotropik, seperti MERS-CoV, yang dapat pula terjadi pada COVID-19. Mekanisme ini dapat menyebabkan viraemia yang berujung pada hipoksemia otak, sehingga terjadi kegagalan pernapasan sentral.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yakni dengan metode penelitian retrospektif berdasarkan rekam media yang ada, tidak semua informasi dapat terdokumentasi dengan baik dan lengkap. Selain hal tersebut, BUN dan Albumin tidak dicek secara berkala selama perawatan, sehingga tidak bisa mendeteksi perubahan severitas lebih dini. Selain hal tersebut, banyak penderita COVID-19 yang tidak dilakukan pemeriksaan BUN dan albumin di satu waktu saat admisi, sehingga banyak sampel yang tidak bisa dilakukan analisis.

### Kesimpulan

Peningkatan rasio BUN-Albumin secara independen dan signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas pasien COVID-19. Selain itu, peningkatan rasio BUN-Albumin secara independen dan signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko lama rawat inap pasien COVID-19.

### Saran

1. Pengukuran rasio BUN-Albumin perlu dilakukan saat admisi dan diulang beberapa kali untuk melihat trend perkembangan penyakit, sehingga dapat dilakukan tindak lanjut secara dini dan sesuai dengan kondisi pasien.
2. Peneliti menyarankan pengambilan sampel dilakukan secara prospektif sehingga faktor perancu dapat dikendalikan.
3. Penelitian menggunakan rasio BUN-Albumin saat admisi juga dapat dilakukan secara prospektif pada pasien non-COVID19, seperti sepsis untuk digunakan sebagai prediktor mortalitas dan rawat inap pasien sepsis.

### Daftar Pustaka

1. Burhan, E., Susanto, A., Nasution, S., Ginanjar, E., Pitoyo, C., 2022. Pedoman Tatalaksana Covid-19 Edisi 4.
2. Ata, F., As, A. K., Engin, M., Kat, N. K., Ata, Y. and Turk, T. (2021) 'Can blood urea Nitrogen-to-Albumin ratio predict mortality in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia hospitalized in the intensive care unit?', *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 67(10), pp. 1421–1426. doi: 10.1590/1806-9282.20210610.
3. Dundar, Z.D., Kucukceran, K., Ayranci, M.K., 2021a. Blood urea nitrogen to albumin ratio is a predictor of in-hospital mortality in older emergency department patients. *American Journal of Emergency Medicine* 46, 349–354. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.10.008>.
4. Cheng, A., Hu, L., Wang, Y., Huang, L., Zhao, L., Zhang, C., Liu, X., Xu, R., Liu, F., Li, J., Ye, D., Wang, T., Lv, Y., Liu, Q., 2020. Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* 56. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106110>.
5. Violi, F., Cangemi, R., Romiti, G.F., Ceccarelli, G., Oliva, A., Alessandri, F., Pirro, M., Pignatelli, P., Lichtner, M., Carraro, A., Cipollone, F., D'Ardes, D., Pugliese, F., Mastroianni, C.M., 2021. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal* 35, 139–142. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8142>.
6. Ryu, S., Oh, S. kwang, Cho, S.U., You, Y., Park, J.S., Min, J.H., Jeong, W., Cho, Y. chul, Ahn, H.J., Kang, C., 2021. Utility of the blood urea nitrogen to serum albumin

- ratio as a prognostic factor of mortality in aspiration pneumonia patients. *American Journal of Emergency Medicine* 43, 175–179. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.02.045>.
7. Singh, S. and Singh, K. (2022) 'Blood Urea Nitrogen/Albumin Ratio and Mortality Risk in Patients with COVID-19', *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 26(5), pp. 624–629. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24150.
  8. Kaeley, N., Singh, S., Mahala, P., Choudhary, S. and Singh, U. P. (2023) 'Predictive Value of Blood Urea Nitrogen / Albumin Ratio in Mortality in Moderate to Severe COVID- 19 Patients: A Retrospective Observational Analysis Descriptive statistics', 15(11), pp. 11–17. doi: 10.7759/cureus.48416.
  9. Küçükceran, K., Kür, M., Sad, A., Koçak, S. and Dündar, Z. D. (2021) 'The role of the BUN/albumin ratio in predicting mortality in COVID-19 patients in the emergency department', *American Journal of Emergency Medicine*, 48(2021), pp. 33–37.
  10. Okşul, M., Bilge, Taştan, E., Işık, F., İnci, Akin, H., et al. (2023) 'Evaluation of the effect of bun/albumin ratio on in-hospital mortality in hypertensive COVID-19 patients', *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(5), pp. 2127–2131. doi: 10.26355/eurrev\_202303\_31584.
  11. Rodrigues, H. C. N., Silva, M. L., Mantovani, M. dos S., Silva, J. M. da, Domingues, M. F. P., Tanni, S. É., et al. (2023) 'Higher urea-to-albumin ratio is associated with mortality risk in critically ill COVID-19 patients', *Clinical Nutrition ESPEN*, 56, pp. 9–12. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.04.017.
  12. Meza, D., Khuder, B., Bailey, J. I., Rosenberg, S. R., Kalhan, R. and Reyfman, P. A. (2021) 'Mortality from covid-19 in patients with copd: A us study in the n3c data enclave', *International Journal of COPD*, 16, pp. 2323–2326. doi: 10.2147/COPD.S318000.
  13. Toppen, W., Yan, P., Markovic, D., Shover, C. M., Buhr, R. G., Fulcher, J. A., et al. (2022) 'Chronic Obstructive Pulmonary Disease is Not Associated with In-Hospital Mortality in COVID-19: An Observational Cohort Analysis', *International Journal of COPD*, 17(December), pp. 3111–3121. doi: 10.2147/COPD.S386463.



This work is licensed under a **Creative Commons Attribution-Non Commercial-Share Alike 4.0 International**