

PaO₂, SaO₂, dan Rasio PaO₂/FiO₂ Sebagai Prediktor Derajat Keparahan Pasien COVID-19 Rawat Inap

Ngakan Putu Parsama Putra, Aditya Sri Listyoko,
Anthony Christanto

Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Abstrak

Pendahuluan: Saat ini COVID-19 masih menunjukkan peningkatan dalam hal prevalensi dan mortalitasnya. COVID-19 mempunyai gejala berupa demam, batuk kering, fatigue, dan kemudian berkembang menjadi sesak napas sampai gagal napas dan ARDS. Happy hipoxemia ditemukan pada sebagian pasien yaitu secara subjektif pasien tidak menyatakan adanya sesak, namun didapatkan gangguan oksigenasi. Diperlukan suatu parameter untuk mengevaluasi derajat oksigenasi pada semua pasien COVID-19 yang dapat menjadi prediktor derajat keparahan COVID-19 dan memberikan suatu gambaran untuk rencana tatalaksana lebih lanjut.

Objective : Menganalisis hasil pemeriksaan Analisis Gas Darah pada pasien yang dirawat di rumah sakit dan hubungannya dengan derajat keparahan penyakit COVID-19.

Metode: Analisis observasional dengan pendekatan cross sectional, single-center, pada 71 pasien terkonfirmasi COVID-19 dilakukan antara bulan April-Juli 2020 pada pasien yang dirawat di Ruang COVID RS Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia. Analisis statistik digunakan untuk menilai hasil analisis gas darah dengan derajat keparahan penyakit.

Hasil: Subjek terdiri dari 71 pasien terkonfirmasi COVID-19 terbagi menjadi 2 kelompok, 25 pasien (35,21%) kelompok ringan sedang dan 46 pasien (64,79%) kelompok berat. Demografis dan karakteristik klinis menunjukkan bahwa usia, riwayat merokok, keluhan sesak dan penggunaan oksigen berhubungan dengan derajat keparahan penyakit (masing masing dengan $p < 0,05$). Analisis gas darah menunjukkan hubungan antara derajat keparahan penyakit dan derajat oksigenasi yang dinilai dari PaO₂, SaO₂ BGA, PaO₂/FiO₂ dan original PaO₂ (masing masing dengan $p < 0,05$).

Kesimpulan: Derajat oksigenasi berhubungan dengan keparahan pasien COVID-19 rawat inap.

Kata kunci: AGD, COVID-19, Oksigenasi, Rasio PaO₂/FiO₂

PaO₂, SaO₂, and PaO₂/FiO₂ Ratio as A Predictor Disease Severity in Hospitalized COVID-19 Patients

Ngakan Putu Parsama Putra, Aditya Sri Listyoko, Anthony Christanto

Department of Pulmonology and Respiration Medicine Faculty of Medicine,
Brawijaya University

Abstract

Introduction: Currently COVID-19 continues to show an increase in prevalence and mortality. Fever, dry cough, fatigue and progression to dyspnea even respiratory failure and ARDS are the symptoms of COVID-19. "Happy hypoxia" is an indication that certain patients do not express breathlessness but have impaired oxygenation. It is important to determine the degree of oxygenation on all COVID-19 patients that will predict the severity of the disease and provide an outline of further management plans. **Objective:** This study aimed to describe the parameters of blood gas analysis in hospitalized patients and analyze its correlation with degree of severity of the disease. **Methods:** We conducted observational analysis, cross sectional, single-center study including 71 laboratory-confirmed patients in Dr. Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia from April-Juni 2020. Statistical analysis was performed to determine the relation of blood gas analysis with disease severity.

Result: Subjects were divided to 25 patients (35,21%) in the mild-moderate group and 46 patients (64,79%) in severe group. Analysis of demographic and clinical characteristic showed that age, history of smoking, dyspnea and oxygen delivery were associated with disease severity ($p < 0,005$). Statistical analysis of blood gas analysis showed associated degree of oxygenation with disease severity which is assessed by PaO₂, SaO₂ BGA, PaO₂/FiO₂ and original PaO₂ ($p < 0,005$).

Conclusion: In our cross sectional study we found that degree of oxygenation was associated with disease severity in hospitalized COVID-19 patients.

Keywords: BGA, COVID-19, Oxygenation, PaO₂/FiO₂ Ratio

Pendahuluan

Desember 2019 menjadi awal teridentifikasinya suatu corona virus baru (2019-nCoV) yang menyebabkan kejadian epidemik sindroma pernapasan akut di Wuhan, China.¹ Penyakit yang disebabkan oleh *coronavirus* baru tersebut kemudian disebut sebagai *Coronavirus disease-2019* (COVID-19). Jumlah COVID-19 sampai saat ini terus menunjukkan tren peningkatan, baik dari segi prevalensi dan mortalitasnya dimana per tanggal 5 Oktober 2020 secara global didapatkan 34.804.348 kasus konfirmasi dengan angka kematian sebesar 3%. Di Indonesia sendiri, didapatkan 303.489 kasus konfirmasi dengan angka kematian sebesar 3,7%.² Di Jawa Timur sendiri, didapatkan per tanggal 5 Oktober 2020 sebanyak 44.905 kasus konfirmasi dengan angka kematian 7,3%.³

Gambaran utama dari gangguan pernapasan pada COVID-19 adalah hipoksemia arteri yang melebihi abnormalitas pada fungsi mekanis paru (penurunan compliance). Pada

awal pemeriksaan evaluasi oksigenasi dilakukan dengan menggunakan *pulse oxymetry* (SpO₂) yang dapat berbeda dengan SaO₂ sebenarnya. Interpretasi pembacaan SpO₂ di atas 90% juga menjadi tantangan bagi tenaga medis karena bentuk kurva disosiasi oksigen yang berupa kurva sigmoid, dimana bagian atasnya berbentuk datar sehingga pembacaan *pulse oxymetry* pada nilai 95% dapat menunjukkan tekanan oksigen arteri (PaO₂) yang sangat bervariasi diantara 60-200 mmHg. Hal tersebut tentu dapat sangat mempengaruhi manajemen pasien terutama pada mereka yang mendapatkan oksigen konsentrasi tinggi.⁴

Pada kasus COVID-19 juga didapatkan suatu fenomena yang disebut sebagai *happy hypoxemia* yaitu hipoksemia arteri pada pasien tanpa ditandai gejala distress napas yang proporsional dan secara subjektif tidak didapatkan gejala sesak.⁵ Dari data penelitian sebelumnya, pada pasien COVID-19 hipoksemia secara independen berkaitan dengan mortalitas pasien yang dirawat di rumah sakit dan dapat

menjadi prediktor penting untuk kebutuhan perawatan di ruang intensif.⁶

Studi ini merupakan studi skala kecil yang mengevaluasi hasil analisis gas darah pasien-pasien COVID-19 yang dirawat inap dan membandingkan hasil analisis gas darah pada pasien yang mendapatkan ventilasi invasif dan non-invasif, serta menilai hubungan antara hasil analisis gas darah dengan derajat keparahan penyakit pada COVID-19.

Metode

Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan potong lintang (*cross-sectional*). Penelitian dilaksanakan di RS Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan April sampai Juli 2020 dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang dirawat di ruang COVID non intensif maupun intensif. Penelitian telah mendapatkan persetujuan etik dengan nomer: 400/116/K.3/302/2020 dengan judul Karakteristik Klinik Coronavirus Disease di Ruang Pinere RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi adalah seluruh pasien dewasa berusia lebih dari 18 tahun, pasien terkonfirmasi COVID-19 baik melalui metode pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) SARS-CoV-2 menggunakan metode GeneXpert® SARS-CoV-2 ataupun yang menggunakan metode *real-time Polymerase Chain Reaction* (rt-PCR) yang dirawat di Ruang perawatan COVID RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria eksklusi adalah pasien anak-anak atau pasien berusia kurang dari 18 tahun dan semua pasien yang dirawat di ruang COVID dengan hasil pemeriksaan menunjukkan bukan kasus konfirmasi.

Tingkat derajat keparahan penyakit dikelompokkan menjadi “ringan”, “sedang”, dan “berat”. Derajat keparahan “ringan” mencakup tanda dan gejala sebagai berikut: demam >38° C, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, dan malaise, tanpa gejala pneumonia; “sedang” mencakup gejala di atas ditambah sesak napas; dan “berat” mencakup demam >38° C yang menetap ditambah gejala ISPA berat atau pneumonia (mencakup frekuensi napas >30 x/menit, distres pernapasan berat, atau saturasi oksigen <90% pada udara kamar). Untuk kepentingan statistik, dalam analisa data kami menggabungkan kategori pasien “ringan” dan “sedang” menjadi “ringan-sedang”. Pasien dengan kondisi *critically ill* mencakup kondisi syok, *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS), *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan gagal napas dikelom-

pokkan ke dalam kategori “berat”.⁷

Pemeriksaan Analisis Gas Darah (AGD) dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RS. Dr. Saiful Anwar Malang dengan nilai normal sebagai berikut: pH 7,35-7,45; PCO₂ 35-45 mmHg; PaO₂ 80-100 mmHg; HCO₃ 21-28 mmol/L; BE -3-(+3) mmol/L, dan SaO₂ > 95%. Penilaian PF rasio dihitung dengan membagi PaO₂ hasil AGD dengan fraksi oksigen yang dipergunakan saat AGD diambil. Penilaian original PaO₂ dihitung dengan rumus $PaO_2/21+(4 \times (lpm - 0_2)) \times 0,21$ jika pasien menggunakan kanul nasal, dan pada penggunaan masker non-rebreathing (NRBM) atau oksigen yang lebih tinggi menggunakan rumus $PaO_2/FiO_2 \times 0,21$. Analisis statistik menggunakan uji chi-square untuk variabel kategorik, mann whitney untuk variabel numerik dengan distribusi data tidak normal atau uji T independen jika distribusi data normal. Semua analisis statistik dikerjakan dengan menggunakan program SPSS versi 16.0.

Hasil

Subjek terdiri dari 71 pasien yang terkonfirmasi COVID dari pemeriksaan RT-PCR atau TCM-PCR yang terbagi menjadi 2 kelompok, 25 pasien (35,21%) kelompok ringan sedang dan 46 pasien (64,79%) kelompok berat. Karakteristik demografis dan klinis ditunjukkan pada Tabel 1.

Ditemukan adanya hubungan bermakna antara usia dengan batas 60 tahun dengan derajat keparahan penyakit, selain itu riwayat merokok baik mantan perokok atau perokok aktif juga berhubungan dengan derajat keparahan. Dari gejala klinis, keluhan sesak berhubungan dengan derajat keparahan penyakit dan penggunaan device untuk menghantarkan oksigen juga berhubungan dengan derajat keparahan penyakit.

Pada tabel 2 menunjukkan bahwa pada pasien kelompok berat kondisi hipoksemia ditemukan secara signifikan dibandingkan dengan kelompok ringan-sedang yang ditunjukkan dengan penilaian rerata PaO₂ 72,11 (21,00-145,20) mmHg vs 90,51 (57,50-189,10) mmHg, SaO₂ 90,27% (26,20-99,70) vs 95,48% (89,90-99,70), rerata PaO₂/FiO₂ (Gambar 1) 107,48 (31,25-295,71) vs 267,35 (70,70-486,11), dan penilaian original PaO₂ (Gambar 2) 22,55 (6,56-62,10) mmHg vs 54,38 (15,25-102,08) mmHg.

Tabel 1. Karakteristik Demografis

Parameter	Ringan Sedang (n=25)	Berat (n=46)	P Value
Usia			0,019
< 60 tahun	21 (84%)	26 (56,52%)	
≥ 60 tahun	4 (16%)	20 (43,48%)	
Jenis Kelamin			0,092
Laki-laki	10 (40%)	28 (60,87%)	
Perempuan	15 (60%)	18 (39,13%)	
Riwayat Merokok			0,05
Tidak merokok	22 (88%)	23 (56,10%)	
Mantan perokok dan Perokok aktif	3 (11%)	18 (43,90%)	
Komorbid			0,501
Tidak Ada	9 (36%)	13 (28,26%)	
Ada	16 (64%)	33 (71,74%)	
Demam			0,520
Tidak ada	5 (20%)	7 (15,91%)	
Ada	20 (80%)	37 (84,09%)	
Sesak			<0,001
Tidak ada	9 (36%)	1 (2,27%)	
Ada	16 (64%)	43 (97,73%)	
Batuk			0,517
Tidak ada	3 (11%)	7 (15,91%)	
Ada	22 (88%)	37 (84,09%)	
Penggunaan Oksigen			<0,001
Nasal kanul	16 (64%)	7 (15,22%)	
Masker NRBM	9 (36%)	23 (50,00%)	
Tight mask (Jackson reese)	0 (0%)	2 (4,35%)	
NIV – IV	0 (0%)	14 (30,43%)	

Data ditampilkan dalam bentuk n(%)

Ditemukan adanya hubungan bermakna antara usia dengan batas 60 tahun dengan derajat keparahan penyakit, selain itu riwayat merokok baik mantan perokok atau perokok aktif juga berhubungan dengan derajat keparahan. Dari gejala klinis, keluhan sesak berhubungan dengan derajat keparahan penyakit dan penggunaan device untuk menghantarkan oksigen juga berhubungan dengan derajat keparahan penyakit.

Pada tabel 2 menunjukkan bahwa pada pasien kelompok berat kondisi hipoksemia ditemukan secara signifikan dibandingkan dengan kelompok ringan-sedang yang ditunjukkan dengan penilaian rerata PaO₂ 72,11 (21,00-145,20) mmHg vs 90,51 (57,50-189,10) mmHg, SaO₂ 90,27 % (26,20-99,70) vs 95,48 % (89,90-99,70), rerata PaO₂/FiO₂ (Gambar 1) 107,48 (31,25-295,71) vs 267,35

(70,70-486,11), dan penilaian original PaO₂ (Gambar 2) 22,55 (6,56-62,10) mmHg vs 54,38 (15,25-102,08) mmHg.

Ventilator baik invasif maupun non-invasif digunakan pada 30,43% pasien dengan kondisi berat. Tabel 3 menunjukkan bahwa subjek yang menggunakan ventilator invasif cenderung memiliki kondisi asidosis 7,20 (6,96-7,42) vs 7,39 (7,16-7,49) dengan p=0,006 dan kondisi hiperkarbia 55,33 (28,10-92,10) vs 33,12 (17,10-44,40) dengan p=<0,001. Kondisi subjek yang terpasang ventilator secara signifikan lebih hipoksemia dibandingkan dengan subjek yang non-ventilator ditunjukkan dengan penilaian SaO₂ 85,30 % (67,10-94,80) vs 92,73 (26,20-99,70), PaO₂/FiO₂ 74,98 (47,40-97,00) vs 171,96 (31,25-486,11) dan penilaian original PaO₂ 15,39 (9,01-20,45) vs 35,46 (6,56-102,08).

Tabel 2. Parameter Analisis Gas Darah

Parameter	Ringan Sedang (n=25)	Berat (n=46)	P Value
pH	7,40 (7,30-7,48)	7,36 (6,96-7,49)	0,130
PCO ₂ (mmHg)	32,38 (26,20-44,10)	36,41 (17,10-92,10)	0,111
PaO ₂ (mmHg)	90,51 (57,50-189,10)	72,11 (21,00-145,20)	0,016
HCO ₃ (mmol/L)	20,03 (15,20-27,10)	20,15 (10,30-29,20)	0,893
BE (mmol/L)	-4,98 (-11,30-3,50)	-5,45 (-17,30-5,00)	0,656
SaO ₂ BGA (%)	95,48 (89,90-99,70)	90,27 (26,20-99,70)	0,018
P/F Rasio	267,35 (70,70-486,11)	107,48 (31,25-295,71)	<0,001
Original PaO ₂ (mmHg)	54,38 (15,25-102,08)	22,55 (6,56-62,10)	<0,001

Data ditampilkan dalam rerata (nilai terendah-nilai tertinggi)

Tabel 3. Parameter Analisis Gas Darah Antara Subjek Dengan Ventilator dan Non-ventilator

Parameter	Ventilator invasif (n=6)	Non ventilator (n=65)	P Value
pH	7,20 (6,96-7,42)	7,39 (7,16-7,49)	0,006
PCO ₂ (mmHg)	55,33 (28,10-92,10)	33,12 (17,10-44,40)	<0,001
PaO ₂ (mmHg)	70,42 (42,90-97,40)	79,34 (21,00-189,10)	0,725
HCO ₃ (mmol/L)	20,12 (15,10-24,60)	20,11(10,20-29,20)	0,995
BE (mmol/L)	-8,12 (-12,10-(-1,7)	-5,02 (-17,30-5,00)	0,088
SaO ₂ BGA (%)	85,30 (67,10-94,80)	92,73 (26,20-99,70)	0,039
P/F Rasio	74,98 (47,40-97,00)	171,96 (31,25-486,11)	0,041
Original PaO ₂ (mmHg)	15,39 (9,01-20,45)	35,46 (6,56-102,08)	0,037

Data ditampilkan dalam rerata (nilai terendah-nilai tertinggi)

Diskusi

Mortalitas pada COVID-19 utamanya disebabkan oleh Sindrom Distres Pernapasan Akut (*Acute Respiratory Distress Syndrome/ARDS*) yang diinduksi oleh pneumonia viral.⁸ Mekanisme ARDS pada SARS-CoV-2 dan bagaimana faktor host berperan dalam meningkatkan risiko tersebut masih belum jelas, tetapi salah satu faktor yang merupakan prediktor derajat keparahan penyakit serta risiko kematian adalah usia.⁹ Studi kohort Du, *et al.*¹⁰ menyatakan bahwa pasien dengan usia lebih dari 60 tahun menunjukkan gejala yang lebih berat dibandingkan usia di bawah 60 tahun. Studi lain Xie, *et al.*¹¹ menyatakan bahwa pasien dengan saturasi $\leq 90\%$ cenderung didapatkan pada usia lebih tua, berjenis kelamin laki-laki, memiliki hipertensi dan lebih didapatkan adanya sesak secara klinis dibandingkan dengan nilai saturasi $\geq 90\%$.

Studi yang dilakukan Tjahyadi, *et al.*¹² menyatakan CRP dan LDH dapat menjadi prediktor derajat keparahan dan mortalitas serta peningkatan LDH berkorelasi terbalik dengan derajat hipoksemia yang dinilai dari PaO₂/FiO₂.

Berdasarkan kriteria Berlin, ARDS merupakan kondisi akut yang ditandai dengan gagal napas hipoksemik serta adanya infiltrat paru bilateral pada pemeriksaan radiologi yang bukan disebabkan oleh kelainan jantung ataupun hidrostatis.¹³ Studi kami sejalan dengan studi retrospektif dari Tang, *et al.*¹⁴ yang menyatakan rerata pH, PaO₂, PCO₂, PaO₂/FiO₂ pada pemeriksaan AGD masing masing 7,48; 58,0; 35,0; 198,5 yang menunjukkan pada pasien COVID-19 didapatkan hipoksemia dengan penurunan rasio PaO₂/FiO₂. Studi lain dari Wang, *et al.*¹⁵ juga mendapatkan kesimpulan yang sama yang menyatakan rerata PaO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂ pada pasien yang dilakukan perawatan di ruang intensif didapatkan masing-masing 68; 34; 136. Studi lain dari Dhont, *et al.*¹⁶ menyatakan pada pasien dengan kelompok berat rerata nilai PaO₂ 72,11%, hal tersebut dapat terjadi oleh karena shunting intra pulmoner dan menyebabkan hipoksemia arterial dini yang terutama disebabkan oleh ketidakseimbangan ventilasi/perfusi dan aliran darah paru yang persisten ke alveoli yang tidak mendapat ventilasi serta kegagalan relatif dari vasokonstriksi pulmoner.

Mekanisme yang mendasari terjadinya hipoksemia dan ARDS pada COVID-19 sangat kompleks. Pasien COVID-19 yang berkembang menjadi ARDS didapatkan peningkatan risiko mortalitas. Studi prospektif observasional yang dilakukan oleh Grasselli *et al.*¹⁷ menyatakan pada pasien COVID-19 yang berkembang menjadi ARDS didapatkan rerata complians 41 mL/cm H₂O yaitu 28% lebih tinggi dibanding ARDS yang tidak berhubungan dengan COVID. Pada pasien yang dilakukan penilaian CT angiografi didapatkan 94% pada pasien dengan peningkatan D-dimer melebihi rerata didapatkan hipoperfusi area yang konsisten dengan penyakit tromboemboli. Studi tersebut lebih lanjut menyatakan bahwa pasien COVID-19 yang berkembang ke arah ARDS didapatkan penurunan compliance sistem respirasi bersamaan dengan peningkatan D-dimer memiliki rerata mortalitas yang lebih tinggi. Kondisi ini diperkirakan adanya peran patologi intravaskuler yang berperan dalam meningkatkan dead space dan menyebabkan hipoksemia pada COVID-19 ARDS.

Studi kami menyatakan bahwa pada pasien yang terpasang ventilator mekanis didapatkan kecenderungan asidosis dan hiperkarbia dengan SaO₂, original PaO₂ dan PaO₂/FiO₂ lebih rendah bermakna dibanding pada pasien yang tidak terventilator. Kondisi tersebut dapat dijelaskan dari case series Liu, *et al.*¹⁸ yang menyatakan peningkatan PaCO₂ didapatkan pada seting ventilator dengan tidal volume rendah. Pada pasien tersebut didapatkan rasio ventilasi yang tinggi, merefleksikan peningkatan dead space dan menunjukkan ketidakcukupan ventilasi pada pasien COVID dengan ARDS. Strategi dengan tidal volume menengah (7-8 ml/kg/BB) diterapkan pada sebagai pasien untuk meningkatkan efisiensi paru untuk memperbaiki PaCO₂.¹⁸

Keterbatasan studi kami adalah jumlah sampel yang kecil sehingga tidak menggambarkan luaran dari manajemen oksigenasi yang diberikan. Diperlukan studi dengan skala yang lebih besar sekaligus menggambarkan luaran terhadap manajemen oksigenasi yang diberikan baik pada pasien yang dilakukan tatalaksana oksigenasi konvensional dengan nasal, masker ataupun pemberian oksigen melalui device seperti HFNO, NIV ataupun pasien yang dilakukan intubasi ventilasi mekanik.

Kesimpulan

Studi *cross-sectional* ini menunjukkan derajat oksigenasi berhubungan dengan derajat keparahan pasien COVID-19 rawat inap dengan kecenderungan bermakna kejadian asidosis dan hiperkarbia pada pasien yang dilakukan pemasangan ventilator.

Penghargaan dan Ucapan Terima Kasih

Penulis menyatakan penghargaan dan ucapan terima kasih terhadap pasien COVID-19 yang kami ambil sebagai data penelitian kami dan RSUD Dr Saiful Anwar Malang

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan yang harus disampaikan.

Daftar Pustaka

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*. 2020 Mar;579(7798):270-3.
2. Kemenkes RI. Infeksi Emerging : Media Informasi Resmi Terkini Penyakit Infeksi Emerging. <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/>. Dipublikasikan 5 Oktober 2020. Diakses 5 Oktober 2020 jam 10.00.
3. Pemerintah Provinsi Jawa Timur. Jatim Tanggap Covid-19. <http://infocovid19.jatimprov.go.id/>. Dipublikasikan 5 Oktober 2020. Diakses 5 Oktober jam 10.00.
4. Martin TJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1319-36
5. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020 Aug 1;202(3):356-60.
6. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *In Mayo Clinic Proceedings*. USA:Elsevier; 2020
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi COVID-19 Revisi 4, 27 Maret 2020. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020; 45-7
8. Acosta MA, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *European Respiratory Journal*. 2020 Sep 1;56(3).
9. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus

- disease 2019. *The Journal of clinical investigation*. 2020 Apr 13;130(5).
10. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *European Respiratory Journal*. 2020 May 1;55(5).
 11. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. In *Mayo Clinic Proceedings*. USA:Elsevier; 2020
 12. Tjahyadi RM, Astuti T, Listyoko AS. COVID-19: Correlation Between CRP and LDH to Disease Severity and Mortality In Hospitalized COVID-19 Patients. *Medica Hospitalia: Journal of Clinical Medicine*. 2020 Aug 28;7(1A):144-9.
 13. Force AD, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E. Acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
 14. Tang X, Du R, Wang R. Comparison of hospitalized patients with ARDS caused by COVID-19 and H1N1 [manuscript published online ahead of print 26 March 2020]. *Chest*. 2020.
 15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-9.
 16. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research*. 2020 Dec;21(1):1-9.
 17. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Aug 27.
 18. Liu X, Liu X, Xu Y, Xu Z, Huang Y, Chen S, et al. Ventilatory Ratio in Hypercapnic Mechanically Ventilated Patients with COVID-19–associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020 May 15;201(10):1297-9.

