

Faktor Prediktif Kegagalan Hasil *High Flow Nasal Cannula* pada Anak dengan Gagal Napas Akut

Medita Prasetyo, Sri Martuti, Harsono Salimo

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi, Surakarta

Latar belakang. *High Flow Nasal Cannula* dapat membawa risiko keterlambatan saat intubasi diperlukan. Pentingnya memprediksi luaran HFNC agar eskalasi terapi dapat segera dilakukan.

Tujuan. Menganalisis nilai HR, RR, SpO₂, pH, pCO₂, HCO₃, laktat, FiO₂, rasio SF dan indeks ROX sebagai faktor prediktif kegagalan terapi HFNC pada anak dengan gagal napas akut.

Metode. Kohort retrospektif dilakukan di Unit Perawatan Intensif Anak/PICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi pada bulan Desember 2023 sampai Februari 2024. Analisis data rekam medis menggunakan SPSS 23, nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

Hasil. Peningkatan HR (nilai $p = 0,001$; RR=39; IK95%:3,48-437,49), peningkatan RR (nilai $p = 0,09$; RR=16,33; IK95%:2,19-121,42), penurunan SpO₂ (nilai $p = 0,04$; RR=7; IK95%:1,20-40,83) dan peningkatan laktat (nilai $p = 0,04$; RR=6,50; IK95%:1,09-36,63) signifikan pada 1 jam setelah HFNC. Peningkatan HR signifikan pada 2 jam dan 4 jam setelah terapi HFNC ($p = 0,004$; RR=17,33; IK95%:2,36-127,34 dan nilai $p = 0,04$; RR=6,50; IK95%:1,09-38,63). Peningkatan HR merupakan faktor prediktif yang signifikan pada 1 jam dan 2 jam setelah terapi HFNC serta peningkatan RR pada 1 jam setelah HFNC berdasarkan uji multivariat (masing-masing $p = 0,04$; RR=42,67; IK95%:1,18-1.518,62, nilai $p = 0,02$; RR=15,29; IK95%:1,42-164,19, dan nilai $p = 0,04$; RR=44,41; IK95%:1,24- 1.595,89).

Kesimpulan. Peningkatan HR dan peningkatan RR adalah faktor prediktif kegagalan terapi HFNC yang paling berpengaruh. Perlunya pemantauan ketat utamanya pada 1 jam setelah terapi HFNC sebagai pertimbangan eskalasi. **Sari Pediatri** 2024;26(4):202-11

Kata kunci: HFNC, napas, akut, anak, prediktif

Predictive Factors of High Flow Nasal Cannula Failure in Children with Acute Respiratory Failure

Medita Prasetyo, Sri Martuti, Harsono Salimo

Background. HFNC could increase the delay risk of intubation needs. It is important to predict HFNC outcomes so that therapeutic escalation can be carried out immediately.

Objectives. To analyze HR, RR, SpO₂, pH, pCO₂, HCO₃, lactate, FiO₂, SF ratio and ROX index as predictive factors of HFNC failure in children with acute respiratory failure.

Methods. A retrospective cohort was conducted in the PICU at Dr. Moewardi Hospital from December 2023 to February 2024. Medical record dataset was analyzed using SPSS 23. A p value < 0.05 was statistically significant.

Results. Increased HR (p -value=0.001; RR=39; 95%CI:3.48-437.49), increased RR (p -value=0.09; RR=16.33; 95%CI:2.19-121.42), decreased SpO₂ (p -value=0.04; RR=7; 95%CI:1.20-40.83), and increased lactate (p -value=0.04; RR=6.50; 95%CI:1.09-36.63) were significant at 1 hour after HFNC. Increased HR at 2 hours and 4 hours after HFNC were significant (p -value=0.004; RR=17.33; 95%CI:2.36-127.34 and p -value=0.04; RR=6.50; 95%CI:1.09-38.63, respectively). Multivariate analysis showed that increased HR at 1 hour and 2 hours and increased RR at 1 hour after HFNC were significant factors (p -value=0.04; RR=42.67; 95%CI:1.18-1,518.62, p -value=0.03; RR=7.82; 95%CI:1.16-52.80, and p -value=0.02; RR=15.29; 95%CI:1.42-164.19, and p -value=0.04; RR=44.41; 95%CI:1.24-1,595.89, respectively).

Conclusion. Increased HR and increased RR were the most significant predictors of HFNC failure. During the 1 hour after HFNC, strict monitoring is needed for therapeutic escalation decision. **Sari Pediatri** 2024;26(4):202-11

Keywords: HFNC, acute, respiratory, children, predictive

Alamat korespondensi: Medita Prasetyo, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Jawa Tengah, Gedung Anggrek 3 Lantai 4, Jl. Kolonel Sutarto, No 132 Surakarta, Jawa Tengah 57126. Email: mejmedita.p@gmail.com

Penyakit pernapasan sering terjadi pada anak dan gagal napas akut adalah penyebab utama pasien masuk ke Unit Perawatan Intensif Anak/*Pediatric Intensive Care Unit* (PICU).¹ Gagal napas akut membutuhkan konsentrasi *Fraction of Inspired Oxygen* (FiO₂) yang tinggi dan pertimbangan untuk terapi *High Flow Nasal Cannula* (HFNC).² Terapi HFNC adalah metode *Non Invasive Ventilation* (NIV) yang memiliki kelebihan mampu menghangatkan dan melembabkan gas. Penggunaan HFNC sebagai terapi non-invasif yang aman dan efektif sebelum *Mechanical Ventilation* (MV)^{3,4} harus dipertimbangkan dengan hati-hati untuk menghindari keterlambatan intubasi yang berpotensi berbahaya. Hal ini disebabkan karena adanya kegagalan HFNC sehingga terjadi penundaan tata laksana intubasi dan terjadi peningkatan angka mortalitas.⁵ Identifikasi pasien yang cocok untuk HFNC dan kapan mereka memerlukan MV masih merupakan tantangan sehingga penting untuk memprediksi hasil HFNC dengan tepat waktu.⁶

Sejak tahun 2015, telah ada beberapa penelitian yang melaporkan aspek epidemiologi gagal napas akut pada anak. Studi meta analisis menggunakan definisi American-European Consensus Conference (AECC) atau Berlin memperkirakan kejadian gagal napas akut pada anak di AS, Eropa, Australia, dan Selandia Baru sebesar 2–12,8 per 100.000 orang tiap tahun, atau sekitar 1–4% pasien PICU, atau 8–10% pasien dengan MV.⁷ Schouten dkk⁸ melaporkan insiden gagal napas akut pada anak berdasarkan populasi adalah 3,5 kasus per 100.000 orang tiap tahun. Insiden berdasarkan pasien yang rawat inap di PICU sebesar 2,3%.⁹ Pada anak, risiko kegagalan HFNC berkisar antara 8% hingga 19%.^{10,11}

Penggunaan HFNC dapat meningkatkan indeks oksigenasi serta mengurangi detak jantung, laju pernapasan, dan retraksi sehingga tanda vital dapat dijadikan indikator kemungkinan kegagalan HFNC.^{12–16} Masih terdapat kontroversi terkait usia, jenis kelamin, tanda vital, hasil analisis gas darah, nilai FiO₂, rasio SF dan indeks ROX sebagai faktor prediktif kegagalan terapi HFNC.

Penelitian yang dilakukan oleh Aydin dkk¹⁷ melaporkan bahwa usia lebih muda, *heart rate*, *respiratory rate*, dan pH dapat menjadi faktor prediktif kegagalan terapi. Namun, Mayfield dkk¹⁸ dan Lee dkk¹¹ menunjukkan bahwa usia dan pH tidak signifikan sebagai faktor prediktif. Selain itu, terdapat perbedaan hasil jenis kelamin sebagai faktor prediktif.^{14,17,20}

Meskipun FiO₂, rasio SF, dan indeks ROX dianggap sebagai faktor prediktif oleh penelitian Lee dkk dan Roca dkk, tetapi penelitian lain tidak menemukan hubungan yang signifikan. Dengan demikian, perlunya penelitian lebih lanjut untuk memperjelas faktor-faktor yang dapat memprediksi kegagalan terapi HFNC.^{17,19,20}

Identifikasi faktor prediktif pada pasien dengan terapi HFNC sangat diperlukan. Prediksi kegagalan terapi HFNC dapat membantu dokter membuat keputusan yang tepat waktu dan optimal untuk mengintubasi anak-anak dengan gagal napas akut. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis HR, RR, SpO₂, pH, pCO₂, HCO₃, laktat, FiO₂, rasio SF dan indeks ROX sebagai faktor prediktif kegagalan terapi HFNC pada pasien dengan gagal napas akut di PICU.

Metode

Penelitian ini dilaksanakan dengan metode observasional analitik melalui pendekatan kohort retrospektif. Pada penelitian ini dilakukan analisis nilai HR, RR, SpO₂, pH, pCO₂, HCO₃, laktat, FiO₂, rasio SF dan indeks ROX sebagai faktor prediktif kegagalan terapi HFNC pada anak dengan gagal napas akut. Status gizi, etiologi dan komorbiditas diidentifikasi sebagai faktor perancu, sedangkan *interface* alat (ukuran kanula dan bentuk hidung pasien) dan *humidifier* merupakan variabel antara. Pengambilan data dilakukan di ruang PICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Jawa Tengah selama periode bulan Desember 2023 hingga Februari 2024. Data diambil dari rekam medis anak yang didiagnosis mengalami gagal napas dan diterapi HFNC antara bulan Januari 2020 hingga Desember 2022.

Gagal napas akut didefinisikan sebagai hipoksemia (SpO₂ <94%) dengan tanda-tanda gangguan pernapasan yang meliputi: peningkatan laju pernapasan (bayi <2 bulan: ≥60 kali/menit; 2–12 bulan: ≥50 kali/menit; 1–5 tahun: ≥40 kali/menit; ≥5 tahun: ≥30 kali/menit), sianosis pada mulut, otot bantu pernapasan yang ikut bekerja dalam gerakan pernapasan, adanya retraksi pada fossa suprasternal, fossa supraklavikular, atau ruang interkostal selama inspirasi, penurunan kesadaran dan takikardi.²¹ Tindak lanjut pada penelitian ini dilakukan saat 1, 2, 4, dan 6 jam setelah terapi.

Kriteria inklusi adalah anak usia 1 bulan sampai 18 tahun dengan gizi baik dan pasien dengan gagal napas

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	1 jam setelah terapi			2 jam setelah terapi			4 jam setelah terapi			6 jam setelah terapi		
	Gagal n = 10	Sukses n = 16	nilai p	Gagal n = 10	Sukses n = 16	nilai p	Gagal n = 10	Sukses n = 16	nilai p	Gagal n = 10	Sukses n = 16	nilai p
Usia, n(%)*			0,001			-			-			-
1 bulan-<23 bulan	6 (60)	6 (38)		-	-		-	-		-	-	
2 tahun-4 tahun	2 (20)	2 (12)		-	-		-	-		-	-	
5 tahun-12 tahun	2 (20)	4 (25)		-	-		-	-		-	-	
13 tahun-17 tahun	0 (0)	4 (25)		-	-		-	-		-	-	
Jenis kelamin, n(%)*			<0,001			-			-			-
Perempuan	4 (40)	9 (56)		-	-		-	-		-	-	
Laki-laki	6 (60)	7 (44)		-	-		-	-		-	-	
HR, n(%)*			<0,001			<0,001			<0,001			<0,001
Menurun	1 (10)	13 (81)		2 (20)	13 (81)		4 (40)	13 (81)		4 (40)	12 (75)	
Meningkat	9 (90)	3 (19)		8 (80)	3 (19)		6 (60)	3 (19)		6 (60)	4 (25)	
RR, n(%)*			<0,001			<0,001			<0,001			<0,001
Menurun	3 (30)	14 (88)		5 (50)	12 (75)		5 (50)	11 (69)		7 (70)	12 (75)	
Meningkat	7 (70)	2 (12)		5 (50)	4 (25)		5 (50)	5 (31)		3 (30)	4 (25)	
SpO ₂ , n(%)*			<0,001			<0,001			<0,001			<0,001
Menurun	7 (70)	4 (25)		7 (70)	6 (38)		6 (60)	5 (31)		6 (60)	5 (31)	
Meningkat	3 (30)	12 (75)		3 (30)	10 (62)		4 (40)	11 (69)		4 (40)	11 (69)	
FiO ₂ , n(%)*			<0,001			<0,001			<0,001			<0,001
Menurun	3 (30)	6 (38)		2 (20)	3 (19)		3 (30)	7 (44)		1 (10)	6 (38)	
Meningkat	7 (70)	10 (62)		8 (80)	13 (81)		7 (70)	9 (56)		9 (90)	10 (62)	
pH, n(%)*			<0,001			-			-			-
Menurun	6 (60)	6 (38)		-	-		-	-		-	-	
Meningkat	4 (40)	10 (62)		-	-		-	-		-	-	
pCO ₂ , n(%)*			<0,001			-			-			-
Menurun	3 (30)	8 (50)		-	-		-	-		-	-	
Meningkat	7 (70)	8 (50)		-	-		-	-		-	-	
HCO ₃ , n(%)*			<0,001			-			-			-
Menurun	5 (50)	9 (56)		-	-		-	-		-	-	
Meningkat	5 (50)	7 (44)		-	-		-	-		-	-	
Laktat, n(%)*			<0,001			-			-			-
Menurun	4 (40)	13 (81)		-	-		-	-		-	-	
Meningkat	6 (60)	3 (19)		-	-		-	-		-	-	
Rasio SF, n(%)*			<0,001			<0,001			<0,001	9 (90)	9 (56)	<0,001
Menurun	6 (60)	10 (63)		8 (80)	11 (69)		8 (80)	7 (44)		1 (10)	7 (44)	
Meningkat	4 (40)	6 (37)		2 (20)	5 (31)		2 (20)	9 (56)				
Indeks ROX, n(%)*			<0,001			<0,001			<0,001			<0,001
Menurun	6 (60)	4 (25)		8 (80)	6 (38)		5 (50)	4 (25)		6 (60)	5 (31)	
Meningkat	4 (40)	12 (75)		2 (20)	10 (62)		5 (50)	12 (75)		4 (40)	11 (69)	

*Analisis menggunakan uji *Saphiro Wilk*

akut dengan hipoksia dan mendapatkan terapi HFNC selama perawatan di PICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Sebaliknya, kriteria eksklusi meliputi pasien dengan gagal napas dan telah dilakukan terapi LFNC atau dengan ventilasi mekanis, memiliki riwayat ketergantungan ventilator dalam jangka waktu yang lama, anak dengan gagal napas akut yang diterapi HFNC untuk prosedur bronkoskopi atau sebagai terapi penyelamatan pasca ekstubasi, anak dengan gagal napas akut yang membutuhkan intubasi untuk alasan diagnostik maupun terapeutik, anak yang memulai ventilasi non-invasif, anak yang tidak dilakukan resusitasi atau *do not resuscitate*, dan data rekam medis tidak lengkap. Semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan dalam penelitian.

Karakteristik pasien termasuk data demografi, disajikan dalam bentuk persentase (%). Pasien dibagi menjadi dua kelompok, yaitu sukses terapi HFNC dan gagal terapi HFNC. Perbedaan antar kelompok dianalisis menggunakan uji *chi square*; jika tidak memenuhi kriteria, uji alternatif yang digunakan adalah uji Fisher. Hasil analisis uji bivariat dengan nilai $p < 0,25$ akan dilanjutkan dengan analisis uji regresi logistik. Analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS, versi 23.0 (IBM, Inc., Chicago, IL). Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

Hasil

Penelitian ini melibatkan 26 anak dengan rentang usia 1 bulan sampai 15 tahun yang didiagnosis gagal napas sesuai dengan kriteria klinis dan dilakukan terapi HFNC. Karakteristik penelitian ini tertera pada Tabel 1.

Pasien yang mengalami gagal napas dan diterapi dengan HFNC menunjukkan hasil yang bervariasi. Dari 26 pasien yang diteliti, 10 pasien (38%) mengalami kegagalan terapi, sementara 16 pasien (62%) berhasil. Selain itu, pasien laki-laki lebih banyak mengalami kegagalan terapi HFNC dibandingkan dengan pasien perempuan. Kelompok usia di bawah 23 bulan merupakan kelompok yang paling banyak mengalami kegagalan terapi HFNC.

Pada penelitian ini dilakukan uji Fisher (Tabel 2) untuk mengidentifikasi faktor-faktor prediktif terhadap hasil HFNC. Hasil analisis menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki bukan merupakan faktor prediktif yang signifikan untuk kegagalan terapi HFNC. Selain

itu, kelompok dengan usia di bawah 23 bulan juga tidak menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik.

Penelitian ini menganalisis durasi terapi HFNC selama 1, 2, 4, dan 6 jam setelah terapi. Pada kelompok dengan durasi 1 jam setelah terapi HFNC, tidak ditemukan hasil yang signifikan untuk faktor-faktor prediktif, termasuk penurunan nilai FiO_2 , penurunan kadar pH, penurunan kadar pCO_2 , penurunan kadar HCO_3 , penurunan rasio SF, dan penurunan indeks ROX. Namun, faktor-faktor prediktif yang berpengaruh secara signifikan terhadap kegagalan terapi HFNC (Tabel 2) meliputi peningkatan frekuensi detak jantung (HR), peningkatan frekuensi pernapasan (RR), penurunan nilai saturasi oksigen (SpO_2), dan peningkatan kadar laktat darah.

Berdasarkan hasil analisis uji Fisher (Tabel 2), dapat disimpulkan bahwa peningkatan denyut jantung (HR) berisiko 39 kali lebih tinggi mengalami kegagalan terapi HFNC. Selain itu, peningkatan frekuensi respirasi (RR) berisiko 16 kali lebih tinggi mengalami kegagalan terapi HFNC, penurunan nilai SpO_2 berisiko 7 kali lebih tinggi mengalami kegagalan terapi HFNC, dan peningkatan kadar laktat darah berisiko 6 kali lebih tinggi mengalami kegagalan luaran terapi HFNC.

Peningkatan HR, peningkatan RR, penurunan kadar SpO_2 , peningkatan kadar laktat, dan penurunan indeks ROX pada kelompok yang menerima terapi HFNC selama satu jam kemudian dianalisis lebih lanjut menggunakan analisis regresi logistik (Tabel 2). Hasil analisis regresi logistik menunjukkan bahwa peningkatan HR adalah faktor prediktif yang signifikan terhadap kegagalan hasil terapi HFNC satu jam setelah pengobatan. Peningkatan HR berisiko 43 kali lipat mengalami kegagalan terapi HFNC, sedangkan peningkatan RR berisiko 44 kali lipat mengalami kegagalan yang sama.

Faktor-faktor prediktif yang secara signifikan memengaruhi kegagalan terapi HFNC dalam 2 jam setelah terapi (Tabel 2) adalah peningkatan HR. Berdasarkan analisis menggunakan uji Fisher dapat disimpulkan bahwa peningkatan HR berisiko 17 kali lipat untuk mengalami kegagalan terapi HFNC.

Peningkatan HR, peningkatan RR, penurunan nilai SpO_2 , dan penurunan indeks ROX pada kelompok yang terpapar selama 2 jam setelah terapi HFNC dianalisis lebih lanjut menggunakan analisis regresi logistik. Hasil analisis menunjukkan bahwa peningkatan HR merupakan faktor prediktif yang signifikan terhadap kegagalan hasil terapi HFNC setelah 2 jam, dengan

Tabel 2. Faktor-faktor yang memengaruhi kegagalan terapi HFNC

Durasi	Faktor prediktif	Analisis bivariat ^a			Analisis multivariat ^c		
		RR ^b	IK95%	Nilai p	^a RRd	IK95%	Nilai p
	<23 bulan	2,50	0,49 – 12,63	0,42	-	-	-
	Laki-laki	1,93	0,39 – 9,60	0,69	-	-	-
1 jam	Peningkatan HR	39	3,48 – 437,49	0,001*†	42,67	1,18 – 1518,62	0,04*
	Peningkatan RR	16,33	2,19 – 121,42	0,09*†	44,41	1,24 – 1595,89	0,04*
	Penurunan SpO2	7	1,20 – 40,83	0,04*†	2,98	0,01 – 968,66	0,71
	Peningkatan FiO2	1,40	0,26 – 7,58	1,00	-	-	-
	Penurunan pH	2,5	0,49 – 12,63	0,42	-	-	-
	Penurunan pCO2	0,43	0,81 – 2,28	0,43	-	-	-
	Penurunan HCO3	0,78	0,16 – 3,79	1,00	-	-	-
	Peningkatan laktat	6,50	1,09 – 38,63	0,04*†	1,18	0,003 – 491,12	0,96
	Peningkatan rasio SF	0,90	0,18 – 4,55	1,00	-	-	-
	Penurunan indeks ROX	4,5	0,82 – 24,57	0,11†	0,09	0,002 – 3,49	0,19
2 jam	Peningkatan HR	17,33	2,36 – 127,34	0,004*†	15,29	1,42 – 164,19	0,02*
	Peningkatan RR	3	0,56 – 16,07	0,23†	0,66	0,59 – 7,49	0,74
	Penurunan SpO2	3,89	0,72 – 21,06	0,23†	1,08	0,10 – 11,25	0,24
	Peningkatan FiO2	0,92	0,13 – 6,78	1,00	-	-	-
	Peningkatan rasio SF	1,82	0,28 – 11,86	0,67	-	-	-
	Penurunan indeks ROX	6,67	1,05 – 42,43	0,05†	5,58	0,44 – 69,93	0,18
4 jam	Peningkatan HR	6,50	1,09 – 38,63	0,04*†	9,74	0,84 – 113,13	0,07
	Peningkatan RR	2,20	0,43 – 11,22	0,42	-	-	-
	Penurunan SpO2	3,30	0,63 – 17,16	0,23†	2,07	0,29 – 14,88	0,47
	Peningkatan FiO2	1,81	0,34 – 9,69	0,68	-	-	-
	Peningkatan rasio SF	5,14	0,82 – 32,30	0,11†	8,30	0,69 – 99,55	0,09
	Penurunan indeks ROX	3	0,56 – 16,07	0,23†	1,54	0,16 – 14,35	0,71
6 jam	Peningkatan HR	4,50	0,82 – 24,57	0,11†	9,71	0,89 – 106,44	0,06
	Peningkatan RR	1,27	0,22 – 7,49	1,00	-	-	-
	Penurunan SpO2	3,30	0,63 – 17,16	0,23†	2,61	0,29 – 23,03	0,39
	Peningkatan FiO2	5,40	0,54 – 53,89	0,19†	2,70	0,10 – 71,80	0,55
	Peningkatan rasio SF	7,00	0,71 – 69,12	0,09†	7,42	0,32 – 170,74	0,21
	Penurunan indeks ROX	3,30	0,63 – 17,16	0,23†	1,40	0,12 – 16,00	0,79

^aAnalisis menggunakan uji Fisher. ^bRisiko relatif hasil analisis bivariat dengan menggunakan uji Fisher. ^cAnalisis menggunakan uji regresi logistik. ^d*adjusted* Risiko relatif hasil analisis multivariat dengan menggunakan uji regresi logistik.

*nilai p signifikan secara statistik. †nilai p<0,25 dilanjutkan dengan analisis regresi logistik.

risiko 15 kali lebih tinggi untuk mengalami kegagalan terapi HFNC.

Setelah 4 jam terapi HFNC, faktor-faktor prediktif yang berpengaruh signifikan terhadap kegagalan terapi HFNC juga ditemukan peningkatan HR. Analisis menggunakan uji Fisher (Tabel 2) menyimpulkan bahwa peningkatan HR berisiko 10 kali mengalami kegagalan terapi HFNC.

Pada kelompok yang terpapar selama 4 jam, peningkatan HR, penurunan nilai SpO2, penurunan rasio SF, dan penurunan indeks ROX dianalisis lebih lanjut dengan regresi logistik. Hasilnya menunjukkan bahwa faktor-faktor tersebut bukan merupakan prediktor kegagalan terapi HFNC pada 4 jam setelah terapi.

Selanjutnya, analisis dilakukan 6 jam setelah terapi HFNC. Faktor-faktor yang dianalisis meliputi peningkatan HR, peningkatan RR, penurunan SpO₂, peningkatan kebutuhan FiO₂, penurunan rasio SF, dan penurunan indeks ROX. Berdasarkan uji Fisher (Tabel 2), faktor-faktor tersebut tidak signifikan terhadap kegagalan terapi HFNC dengan nilai p masing-masing >0,05.

Pada kelompok yang terpapar selama 6 jam, peningkatan HR, penurunan SpO₂, peningkatan kebutuhan FiO₂, penurunan rasio SF, dan penurunan indeks ROX juga dianalisis menggunakan regresi logistik. Hasil analisis menunjukkan bahwa faktor-faktor tersebut bukan merupakan prediktor kegagalan terapi HFNC pada 6 jam setelah terapi.

Pembahasan

Penelitian ini mengevaluasi 26 pasien dengan gagal napas yang mendapatkan terapi HFNC di ruang PICU Rumah Sakit Dr. Moewardi. Dari pasien yang mengalami gagal napas tersebut, tercatat 16 pasien berhasil menjalani terapi, sementara 10 pasien mengalami kegagalan. Kelompok usia di bawah 23 bulan menunjukkan proporsi tertinggi dalam kegagalan terapi HFNC, meskipun tidak terbukti sebagai faktor prediktif kegagalan. Temuan ini sejalan dengan penelitian Asseri dkk²¹ yang mengindikasikan bahwa kelompok usia di bawah 12 bulan juga mengalami kegagalan terapi paling banyak. Penelitian oleh Chang dkk²² memperkuat hasil ini dengan menyatakan bahwa usia bukanlah faktor prediktif kegagalan terapi HFNC. Kemungkinan usia tidak berpengaruh pada penelitian ini disebabkan oleh efek *washout* atau pembersihan *dead-space*, yang tidak tergantung pada usia.²³

Dalam hal jenis kelamin, pasien laki-laki yang mengalami kegagalan terapi lebih banyak dibandingkan dengan pasien perempuan, namun perbedaan ini tidak signifikan sebagai faktor prediktif. Hal ini sejalan dengan penelitian Sunkonkit dkk²⁴ yang menyimpulkan bahwa jenis kelamin bukanlah faktor prediktif kegagalan terapi HFNC. Penelitian lain oleh Saelim dkk²⁵ juga menunjukkan hasil serupa, dan penelitian di Uruguay menegaskan bahwa jenis kelamin tidak berperan signifikan sebagai faktor prediktif.²⁶ Penelitian yang menyatakan bahwa jenis kelamin sebagai faktor prediktif dalam penelitian ini mungkin disebabkan

oleh mekanisme terapi HFNC yang tidak membedakan antara laki-laki dan perempuan.

Faktor-faktor prediktif yang berpengaruh signifikan terhadap kegagalan terapi HFNC, berdasarkan tanda vital, terlihat pada satu jam setelah terapi HFNC, di mana terdapat peningkatan HR dan frekuensi pernapasan RR, serta penurunan nilai SpO₂. Pada dua jam setelah terapi, peningkatan HR masih terlihat, dan pada empat jam setelah terapi, peningkatan HR kembali teramati. Penelitian Sunkonkit dkk²⁴ juga mendapati hasil yang serupa, menunjukkan bahwa penurunan HR dan RR yang kurang dari 20% setelah penggunaan HFNC selama satu jam secara dramatis terkait dengan kegagalan HFNC. Penelitian retrospektif oleh Dunbar dkk²⁷ menegaskan bahwa pasien dengan RR atau HR yang tidak membaik memiliki risiko kegagalan yang lebih tinggi. Penelitian Nascimento dkk²⁸ menunjukkan bahwa pasien dengan kegagalan terapi HFNC menunjukkan perbedaan signifikan dalam RR dan SpO₂. Penelitian Ileri dkk²⁹ juga mencatat peningkatan signifikan dalam RR dan HR pada jam pertama sebagai indikator kegagalan terapi HFNC.

Infiltrasi neutrofil dan sitokin proinflamasi pada gagal napas akut dapat mengganggu fungsi surfaktan, menyebabkan pembengkakan jaringan, disfungsi, dan kerusakan epitel paru. Proses ini berujung pada kolaps alveoli dan gangguan pertukaran gas, yang pada akhirnya menyebabkan hipoksemia. Dalam kondisi ini, SpO₂ menurun, RR meningkat, dan HR meningkat akibat stimulasi β -adrenergik. Terapi HFNC diharapkan dapat meningkatkan asupan oksigen dan menghindari kondisi *mismatch V/Q*. Terapi HFNC memiliki kelebihan dalam oksigenasi, di antaranya gas yang dipanaskan dan dilembabkan dapat melindungi fungsi mukosa dan meningkatkan pembersihan sekresi, serta memberikan efek tekanan saluran napas yang rendah, yang dapat mengurangi *dead space* dan *mismatch V/Q*.³⁰⁻³⁷ Mekanisme ini berpotensi menurunkan HR, menurunkan RR, dan meningkatkan SpO₂; namun, jika terapi HFNC tidak optimal, dapat terjadi peningkatan HR, peningkatan RR, dan penurunan SpO₂. Tanda-tanda vital ini menjadi faktor prediktif signifikan dalam penelitian ini, terutama yang berkaitan dengan nilai RR.

Analisis gas darah menunjukkan bahwa peningkatan kadar laktat berpengaruh signifikan terhadap kegagalan terapi HFNC. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Ileri dkk²⁹ yang menunjukkan bahwa kadar laktat dapat menjadi faktor prediktif kegagalan

terapi HFNC. Dalam kasus inflamasi dan infeksi, pelepasan laktat dari parenkim paru terjadi secara masif, menyebabkan hiperlaktatemia. Pada pasien dengan gagal napas akut, asam piruvat tidak dapat dioksidasi menjadi laktat, sehingga kadar laktat meningkat pada tahap awal gagal napas akut.³⁸⁻⁴¹ Terapi HFNC meminimalkan resistensi inspirasi dengan menyediakan aliran gas yang sesuai atau melebihi aliran inspirasi puncak pasien, yang berdampak positif pada kerja pernapasan (WOB).³ Dengan demikian, ventilasi paru yang membaik dapat memperbaiki oksigenasi dan perfusi jaringan. Pada analisis gas darah, kadar laktat yang menurun menunjukkan bahwa jika terapi HFNC gagal, kadar laktat akan meningkat dibandingkan sebelum terapi.

Kadar laktat dapat meningkat akibat berbagai etiologi, termasuk peningkatan glikolisis anaerob, status hiperadrenergik, gangguan *clearance* hati, terhambatnya dehidrogenase piruvat, dan disfungsi mitokondria. Dalam keadaan hipoperfusi, glikolisis akan meningkat, dan peningkatan kadar laktat dapat menyebabkan konsekuensi hemodinamik yang serius, bahkan kematian. Kadar laktat yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian terlepas dari kegagalan organ dan syok, yang didefinisikan sebagai kegagalan sirkulasi akut dengan pemanfaatan oksigen yang tidak memadai, mengakibatkan disoksia seluler atau hipoksia.⁴²⁻⁴⁴

Dalam penelitian ini, pH, pCO₂, dan HCO₃ tidak terbukti sebagai faktor prediktif kegagalan terapi HFNC. Penelitian Ileri dkk²⁹ juga mendapati hasil serupa. Kemungkinan pH, pCO₂, dan HCO₃ tidak menjadi faktor prediktif signifikan disebabkan oleh jenis gagal napas akut yang dialami pasien, yang umumnya adalah gagal napas akut tipe-1 atau hipoksemia, dengan hampir semua etiologi terkait infeksi pneumonia. Penelitian komparatif melaporkan bahwa PCO₂ atau pH bukan merupakan faktor prediktif yang signifikan.

Analisis bivariat menunjukkan bahwa FiO₂, rasio SF, dan indeks ROX tidak berperan sebagai faktor prediktif kegagalan terapi HFNC pada satu jam, dua jam, empat jam, maupun enam jam setelah terapi HFNC. Hasil ini konsisten dengan penelitian Nascimento dkk²⁸ yang menunjukkan tidak adanya perbedaan nilai FiO₂ pada 30 menit setelah terapi HFNC. Ileri dkk²⁹ melaporkan bahwa rasio SF bukan merupakan faktor prediktif kegagalan terapi HFNC, dan penelitian Chang dkk²² juga menyatakan bahwa indeks ROX tidak berfungsi sebagai faktor prediktif.

Pasien dengan penyakit berat memerlukan kebutuhan oksigen yang lebih tinggi atau dukungan pernapasan yang lebih intensif, seperti terapi HFNC. Namun, terdapat kekurangan panduan mengenai aliran yang optimal.²⁴ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa FiO₂ tidak terkait dengan kegagalan HFNC. FiO₂ yang ditentukan berdasarkan aliran liter dengan HFNC berpotensi ditaksir terlalu tinggi karena masuknya udara ruangan.⁴⁷ Dalam penelitian ini, hampir semua pasien dengan gagal napas akut berat membutuhkan fraksi oksigen yang tinggi sejak awal, yang menjelaskan mengapa FiO₂ tidak berfungsi sebagai faktor prediktif signifikan terhadap kegagalan terapi HFNC. Ketika SpO₂ melebihi 97%, kurva disosiasi oksihemoglobin mendatar sehingga reliabilitas rasio SF hilang.⁴⁸ Selain itu, pada anak-anak, memprediksi keberhasilan menggunakan indeks ROX menjadi lebih sulit karena laju pernapasan bervariasi sesuai usia.²² Dalam penelitian kami, tidak ditemukan perbedaan signifikan dari skor indeks ROX antara kedua kelompok.

Penelitian sebelumnya menunjukkan parameter yang berbeda secara signifikan pada enam dan dua belas jam setelah inisiasi HFNC. Dalam penelitian tersebut, pasien dengan gagal napas ringan dan sedang termasuk dalam kriteria inklusi.²⁵ Sementara itu, semua pasien dalam penelitian ini mengalami gangguan pernapasan berat saat terapi HFNC dimulai, yang menjelaskan mengapa sebagian besar faktor prediktif menjadi signifikan pada satu jam setelah inisiasi HFNC. Secara umum, pasien menunjukkan penurunan RR dan HR dalam waktu 60-90 menit setelah memulai HFNC. Sebaliknya, peningkatan kebutuhan oksigen, perburukan HR dan RR, serta meningkatnya upaya pernapasan memerlukan terapi eskalasi. Hal ini menekankan bahwa tanda-tanda vital, termasuk HR dan RR, adalah parameter penting dalam mengevaluasi kegagalan HFNC pada anak, terutama pada jam pertama setelah inisiasi terapi HFNC.⁴⁹⁻⁵¹

Analisis multivariat dalam penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan HR pada satu dan dua jam setelah terapi HFNC, serta peningkatan RR pada satu jam setelah terapi HFNC, merupakan faktor prediktif kegagalan terapi HFNC dengan risiko masing-masing 43 kali, 15 kali, dan 44 kali. Penelitian Sunkonkit dkk²⁴ juga menunjukkan analisis multivariat yang serupa, peningkatan HR pada satu jam setelah terapi HFNC menjadi faktor prediktif kegagalan terapi HFNC. Hal ini menunjukkan bahwa HR merupakan

parameter penting yang perlu dipertimbangkan dalam pemantauan kegagalan terapi HFNC pada jam pertama setelah inisiasi terapi HFNC.

Hipoksia akut mengaktifkan berbagai mekanisme otonom, terutama dalam sistem kardiovaskular, seperti peningkatan HR, curah jantung, dan tekanan darah, serta dalam sistem pernapasan yang dapat menyebabkan hipertensi pulmonal dan hiperventilasi. Hipoksemia meningkatkan permintaan pada sistem kardiovaskular untuk memberikan *cardiac output* yang lebih tinggi guna mempertahankan pengiriman oksigen yang konstan. Volume tidal kecil meningkatkan HR melalui pengurangan tonus vagal, sementara volume tidal besar menurunkan HR, tonus arteri, dan kontraktilitas jantung akibat pengurangan tonus simpatis.⁵²⁻⁵⁴ Diketahui bahwa HFNC dapat meningkatkan volume paru dan rasio VT terhadap upaya inspirasi, sehingga HR dapat diturunkan jika terapi HFNC berhasil. Sebaliknya, jika terapi HFNC gagal, HR akan meningkat. Selain sebagai parameter hemodinamik, detak jantung pasien juga mencerminkan tingkat stres dan dosis vasopressor. Dalam penelitian ini, HR menjadi faktor paling signifikan karena kombinasi antara terapi HFNC dan penggunaan obat-obatan vasopressor.

Mekanisme patofisiologis yang menyebabkan kegagalan pernapasan, terutama melibatkan mismatch V/Q atau gangguan transfer oksigen pada membran alveolar-kapiler. Mekanisme ini sering berkontribusi terhadap kegagalan pernapasan. Peningkatan laju pernapasan merupakan salah satu mekanisme kompensasi awal dari kegagalan pernapasan.⁵⁶ Terapi HFNC memberikan aliran gas tinggi langsung ke nasofaring yang dapat menginduksi efek washout CO₂ di faring. Dengan demikian, ini menciptakan reservoir gas segar yang meminimalkan pernapasan ulang CO₂, mengurangi *dead space*, dan meningkatkan ventilasi alveolar. Aliran tinggi yang dihasilkan juga memengaruhi aliran inspirasi puncak pasien, sehingga mengurangi resistensi nasofaring dan kerja resistif pernapasan. Apabila terapi HFNC mengalami kegagalan, mekanisme *mismatch* V/Q akan tetap berlangsung sehingga RR akan terus meningkat, menjadikan peningkatan RR sebagai faktor prediktor kegagalan terapi HFNC dalam penelitian ini.

Berdasarkan temuan penelitian ini, dokter dan perawat disarankan untuk melakukan pemantauan yang cermat terhadap tanda vital pasien yang menerima terapi HFNC, terutama pada 1 jam pertama setelah terapi

dimulai. Peningkatan HR dan RR, serta penurunan SpO₂ dan peningkatan kadar laktat, harus menjadi perhatian utama dalam menentukan kebutuhan untuk eskalasi terapi. Keterbatasan penelitian ini mencakup jumlah sampel yang relatif kecil dan periode observasi yang terbatas, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan desain yang lebih komprehensif untuk memperkuat temuan ini.

Kesimpulan

Mengetahui faktor-faktor prediktif kegagalan terapi HFNC dapat mengurangi angka morbiditas melalui keputusan yang lebih cepat dalam eskalasi terapi oksigen. Peningkatan detak jantung (HR), peningkatan frekuensi respirasi (RR), penurunan saturasi oksigen (SpO₂), dan peningkatan kadar laktat merupakan faktor-faktor prediktif kegagalan yang teridentifikasi setelah 1 jam terapi HFNC. Setelah 2 jam dan 4 jam terapi, peningkatan HR tetap menjadi faktor prediktif kegagalan HFNC. Peningkatan HR pada 1 jam dan 2 jam setelah terapi HFNC, serta peningkatan RR pada 1 jam setelah terapi, adalah faktor-faktor yang paling berpengaruh dalam memprediksi kegagalan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berfungsi sebagai skrining awal untuk memprediksi kegagalan terapi HFNC pada pasien dengan gagal napas, sehingga dapat ditentukan jenis terapi oksigen yang tepat dan mencapai hasil yang lebih baik. Oleh karena itu, pemantauan yang ketat, terutama pada 1 jam setelah terapi HFNC, sangat penting untuk segera memulai eskalasi terapi.

Daftar pustaka

1. Slubowski D, Ruttan T. High-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in pediatric emergency medicine. *Pediatr Emerg Med Pract* 2020;17:1-24.
2. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, dkk. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anaesth* 2020;67:1217-48.
3. Kwon JW. High-flow nasal cannula oxygen therapy in children: a clinical review. *Clin Exp Pediatr* 2020;63:3-7.
4. Lodeserto FJ, Lettich TM, Rezaie SR. High-flow nasal cannula: mechanisms of action and adult and pediatric indications. *Cureus* 2018;10:3639.

5. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, dkk. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 2015;41:623-32.
6. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J, dkk. A randomized trial of high-flow oxygen therapy in infants with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2018;378:1121-31.
7. Beltramo F, Khemani RG. Definition and global epidemiology of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* 2019;7:502.
8. Schouten LR, Veltkamp F, Bos AP, van Woensel JB, Serpa Neto A, Schultz MJ, dkk. Incidence and mortality of acute respiratory distress syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2016;44:819-29.
9. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, Morzov R, Klein MJ, dkk. Pediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE) investigators; pediatric acute lung injury and sepsis investigators (PALISI) Network. paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med* 2019;7:115-28.
10. Von Saint André-Von Arnim AO, Okeyo B, Cook N, Steere M, Roberts J, Howard CRA, dkk. Feasibility of high-flow nasal cannula implementation for children with acute lower respiratory tract disease in rural Kenya. *Paediatr Int Child Health* 2019;39:177-83.
11. Lee WY, Choi EK, Shin J, Lee EH, Choi BM, Hong YS. Risk factors for treatment failure of heated humidified high-flow nasal cannula as an initial respiratory support in newborn infants with respiratory distress. *Pediatr Neonatol* 2020;61:174-9.
12. Hota D, Jindal A. Dalam: Soans ST, Chawla N, penyunting. IAP textbook of pediatric and neonatal emergencies. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2019.h.160-9.
13. Schneider J, Sweberg T. Acute respiratory failure. *Crit Care Clin* 2013;29:167-83.
14. Yaman A. High flow nasal oxygen therapy in pediatric intensive care unit. *Bagcilar Med Bull* 2021;6:42-7.
15. Krachman JA, Patricoski JA, Le CT, Park J, Zhang R, Gong KD, dkk. Predicting flow rate escalation for pediatric patients on high flow nasal cannula using machine learning. *Front Pediatr* 2021;9:734753.
16. Kurosawa H, Shiima Y, Miyakoshi C, Nezu M, Someya M, Yoshida M, dkk. The association between prehospital vital signs of children and their critical clinical outcomes at hospitals. *Sci Rep* 2022;12:5199.
17. Aydın O, Aydın EA, Birbilen AZ, Tekşam Ö. Predictive factors of high-flow nasal cannula oxygen therapy failure in children with respiratory distress treated in a pediatric emergency department. *Turk J Pediatr* 2021;63:1012-9.
18. Mayfield S, Bogossian F, O'Malley L, Schibler A. High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: pilot study. *J Paediatr Child Health* 2014;50:373-8.
19. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acila M, Sztrymf B, Ricard JD, dkk. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care* 2016;35:200-5.
20. Hough JL, Pham TM, Schibler A. Physiologic effect of high-flow nasal cannula in infants with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:214-9.
21. Asseri AA, AlQahtani YA, Alhanshani AA, Ali GH, Alhelali
22. Indications and safety of high flow nasal cannula in pediatric intensive care unit: retrospective single center experience in Saudi Arabia. *Pediatric Health Med Ther* 2021;12:431-37.
23. Chang CC, Lin YC, Chen TC, Lin JJ, Hsia SH, Chan OW, dkk. High-flow nasal cannula therapy in children with acute respiratory distress with hypoxia in a pediatric intensive care unit: a single center experience. *Front Pediatr* 2021;9:664180.
24. Luo J, Duke T, Chisti MJ, Kepreotes E, Kalinowski V, Li J. Efficacy of High-Flow Nasal Cannula vs Standard Oxygen Therapy or Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Children with Respiratory Distress: A Meta-Analysis. *J Pediatr* 2019;215:199-208.e8.
25. Sunkonkit K, Kungsuwan S, Seetaboot S, Reunrongrat S. Factors associated with failure of using high flow nasal cannula in children. *Clin Respir J* 2022;16:732-9.
26. Saelim K, Thirapaleka B, Ruangnapa K, Prasertsan P, Anuntaseneee W. Predictors of high-flow nasal cannula failure in pediatric patients with acute respiratory distress. *Clin Exp Pediatr* 2022;65:595-601.
27. Telechea H, Pardo L, Giachetto G, Amilivia M, Bartaburu C, Cabilon A, dkk. Failure predictors with oxygen therapy by high-flow nasal catheter in children under 2 years of age with acute lower respiratory infections. *Andes Pediatr* 2023;94:444-52.
28. Dunbar KS, Fox SN, Thomas JF, Brittan MS, Soskolne G, Cotter JM. When to transfer: predictors of pediatric high flow nasal cannula failure at a community hospital. *Hosp Pediatr* 2023;14:45-51.
29. Nascimento MS, Quinto DER, Zamberlan GC, Santos AZD, Rebello CM, Prado CD. High-flow nasal cannula failure: can clinical outcomes determine early interruption? *Einstein (Sao Paulo)* 2021;19:846.
30. Ileri G, Zengin N, Bal A. Evaluation of efficacy and failure of high flow nasal cannula therapy in paediatric emergency service and paediatric intensive care unit. *Med Sci Discov* 2022;9:243-8.
31. Heidemann SM, Nair A, Bulut Y, Sapru A. Pathophysiology and management of acute respiratory distress syndrome in children. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:1017-37.
32. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet* 2022;400:1145-56.
33. Prasad S, O'Neill S. Respiratory failure. *Surgery (Oxf)* 2021;39:654-59.
34. Venanzi A, Di Filippo P, Santagata C, Di Pillo S, Chiarelli F, Attanasi M. Heated humidified high-flow nasal cannula in children: state of the art. *Biomedicine* 2022;10:2353.
35. Hammer J. Acute respiratory failure in children. *Paediatr Respir Rev* 2014:64-9.
36. Faulhaber M, Gatterer H, Haider T, Linser T, Netzer N, Burtscher M. Heart rate and blood pressure responses during hypoxic cycles of a 3-week intermittent hypoxia breathing

- program in patients at risk for or with mild COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:339-45.
37. Bickler PE, Feiner JR, Lipnick MS, McKleroy W. "Silent" presentation of hypoxemia and cardiorespiratory compensation in COVID-19. *Anesthesiology* 2021;134:262-9.
38. Li Y, Li C, Chang W, Liu L. High-flow nasal cannula reduces intubation rate in patients with COVID-19 with acute respiratory failure: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Open* 2023;13:e067879.
39. Niczewski M, Gawęda S, Kluszczyk P, Rycerski M, Syguła D, Danel A, dkk. The predictive role of lactate in the emergency department in patients with severe dyspnea. *Emerg Med Int* 2024;6624423.
40. Deng XJ, Zou Y, Wu J, Liang Y, Gu SY. The effect of blood lactate and NT-proBNP predict the survival in patients with invasive mechanical ventilation. *Ann Transl Med* 2020;8:458.
41. Lu Y, Guo H, Chen X, Zhang Q. Association between lactate/albumin ratio and all-cause mortality in patients with acute respiratory failure: A retrospective analysis. *PLoS One* 2021;16:e0255744.
42. Polo TCF, Miot HA. Use of ROC curves in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras* 2020;19:e20200186.
43. Foucher CD, Tubben RE. Lactic Acidosis. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Didapat dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202/>
44. Choudhary R, Sitaraman S, Choudhary A. Lactate clearance as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *J Emerg Trauma Shock* 2017;10:55-9.
45. Loomba RS, Farias JS, Villarreal EG, Flores S. Serum Lactate and Mortality during Pediatric Admissions: Is 2 Really the Magic Number? *J Pediatr Intensive Care* 2022;11:83-90.
46. Demelo-Rodríguez P, Olmedo Samperio M, Gaitán Tocora DG, Cano Ballesteros JC, Andueza Lillo JA. High-flow nasal cannula oxygen therapy: preliminary study in hospitalized patients. *Arch Bronconeumol* 2015;51:657-9.
47. Gunning KEJ. Pathophysiology of Respiratory Failure and Indications for Respiratory Support. *Surg (Oxford)* 2003;21:72-6.
48. Kim GE, Choi SH, Park M, Jung JH, Lee M, Kim SY, dkk. SpO₂/FiO₂ as a predictor of high flow nasal cannula outcomes in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Sci Rep* 2021;11:13439.
49. Mayordomo-Colunga J, Pons M, López Y, José Solana M, Rey C, Martínez-Cambor P, dkk. Predicting non-invasive ventilation failure in children from the SpO₂/FiO₂ (SF) ratio. *Intensive Care Med* 2013;39:1095-103.
50. D'Alessandro M, Vanniyasingam T, Patel A, Gupta R, Giglia L, Federici G, Wahi G. Factors associated with treatment failure of high-flow nasal cannula among children with bronchiolitis: a single-centre retrospective study. *Paediatr Child Health* 2020;26:e229-35.
51. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, Cartwright DW, Pritchard MA, dkk. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med* 2013;369:1425-33.
52. Iplik G, Yildizdas D, Yontem A. Clinical factors of high-flow nasal cannula oxygen success in children. *J Pediatr Intensive Care* 2021;12:71-8.
53. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J Suppl* 2003;47:3s-14s.
54. Zhang D, She J, Zhang Z, Yu M. Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization. *Biomed Eng Online* 2014;13:73.
55. Lee JM, Pinsky MR. Cardiovascular interactions in respiratory failure. Dalam: Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni L, Singer M, penyunting. *Oxford textbook of critical care*. Second Edition. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2016. h.399-402.
56. Lun CT, Leung CK, Shum HP, So SO. Predictive factors for high-flow nasal cannula failure in acute hypoxemic respiratory failure in an intensive care unit. *Lung India* 2022;39:5-11.
57. Vo P, Kharasch VS. Respiratory failure. *Pediatr Rev* 2014;35:476-84; quiz 485-6.
58. El-Khatib MF. High-flow nasal cannula oxygen therapy during hypoxemic respiratory failure. *Respir Care* 2012;57:1696-8