

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *coronavirus* jenis baru yaitu, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). (Kemenkes RI, 2020) Pada akhir Desember 2019, *World Health Organization* (WHO) menerima laporan kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya dari Kota Wuhan, Cina. Patogen penyebab wabah tersebut kemudian diidentifikasi sebagai *coronavirus* pada bulan Januari 2020. (Kemenkes RI, 2020) Penularan dari hewan ke manusia (*zoonosis*) maupun manusia ke manusia berperan dalam penyebaran virus tersebut. (Singhal, 2020) Pada bulan selanjutnya, jumlah kasus mulai meningkat secara drastis, dan menyebar di seluruh Cina dan berbagai negara lain dalam waktu singkat, sehingga pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemi. (Kemenkes RI, 2020)

Kasus COVID-19 menyebar ke seluruh dunia mencakup lebih dari 200 negara termasuk Indonesia. Menurut WHO, terdapat 382.532.929 kasus terkonfirmasi dengan 5.542.359 kematian secara global per tanggal 18 Januari 2022. (WHO, 2022) Pada tanggal 2 Maret 2020, Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19, dan dinyatakan sebagai penyakit penyebab darurat sehingga membutuhkan pencegahan dan pengendalian. (Kemenkes RI, 2020) Jumlah kasus COVID-19 di Indonesia terus bertambah hingga tanggal 18 Januari 2022 telah dilaporkan bahwa terdapat 4.272.421 kasus terkonfirmasi di Indonesia, dengan 144.174 kasus kematian. (Kementrian Kesehatan RI, 2022)

Masa inkubasi penyakit COVID-19 berkisar antara satu hingga empat belas hari, dan dapat bersifat asimtomatik, ringan, sedang, dan berat. Pasien dengan gejala ringan dapat menunjukkan gejala non-spesifik seperti demam, nyeri tenggorokan,

batuk, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala dan nyeri otot. Sedangkan pasien dengan gejala sedang tidak memerlukan suplementasi oksigen tetapi mengalami gejala pneumonia ringan seperti demam, batuk, dyspnea dan pernapasan cepat. Pasien COVID-19 yang memiliki gejala berat juga mengalami gejala pneumonia atau ISPA berat seperti demam, ditambah satu dari: frekuensi pernapasan >30x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen <90% pada udara kamar.(Kemenkes RI, 2020)

Pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan laboratorium memiliki peranan penting dalam membantu menegakkan diagnosis, mengetahui derajat keparahan pasien, mendukung tatalaksana klinis dan pengendalian infeksi.(WHO, 2020a) Saat ini, pemeriksaan standar yang digunakan untuk mengonfirmasi diagnosis COVID-19 adalah *nucleic acid amplification tests* (NAAT) seperti *reverse transcription quantification polymerase chain reaction* (RT-PCR). (WHO Guidance Note, 2020) Hasil positif RT-PCR menunjukkan kemungkinan seseorang terinfeksi COVID-19, tetapi hasil positif lemah perlu diinterpretasikan secara hati-hati. Sedangkan beberapa contoh pemeriksaan laboratorium yang dapat memeriksa derajat keparahan pasien COVID-19 adalah test *Interleukin-6* (IL-6), *Ferritin*, *D-dimer*, Fibrinogen, *C-Reactive Protein* (CRP), *Lactate Dehydrogenase* (LDH) dan enzim hati seperti *Alanin Aminotransferase* (ALT) serta *Aspartat aminotransferase* (AST).(Statsenko et al., 2021)

Kelainan yang dapat ditemukan pada pemeriksaan laboratorium COVID-19 adalah limfopenia, *prothrombin time* (PT) yang memanjang, peningkatan kadar enzim hati, bilirubin total, laktat dehidrogenase dan kadar *D-dimer*.(Wu et al., 2020) Beberapa penelitian telah menunjukkan kadar *D-dimer* yang tinggi (>0,28 mg/L) sering dihubungkan dengan prognosis buruk pada pasien COVID-19 yang parah.(Statsenko et al., 2021)

*D-dimer* adalah suatu istilah umum yang mengacu pada fragmen peptide yang berasal dari degradasi plasmin. Kehadiran *D-dimer* pada darah menunjukkan aktivasi koagulasi maupun fibrinolisis.(Favresse et al., 2018) Terdapat banyak penelitian yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan kadar *D-dimer* dengan tingkat keparahan suatu penyakit.(Ozen et al., 2021) Peningkatan

kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 dapat berguna untuk menilai tingkat keparahan COVID-19, komplikasi pulmonal, risiko tromboemboli vena serta penanganan awal tindakan terapeutik yang dapat membantu mengurangi morbiditas dan mortalitas.(Paliogiannis et al., 2020)

Penelitian Yumeng Yao dan rekan-rekannya (2020) menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar *D-dimer* pada pasien yang terdiagnosis COVID-19 serta terdapat hubungan antara peningkatan *D-dimer* dengan peningkatan derajat keparahan penyakit. Kelompok dengan tingkat sakit berat menunjukkan median kadar *D-dimer* 7 kali lipat lebih tinggi dibandingkan kelompok sakit sedang. Pasien yang meninggal akibat COVID-19 menunjukkan kadar *D-dimer* yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang bertahan hidup.(Yao et al., 2020)

Hal yang serupa dapat dilihat pada penelitian Tang *et al.* (2020) yang melakukan penelitian pada 183 pasien COVID-19, penelitian tersebut menunjukkan hasil kadar *D-dimer* 3,5 kali lipat lebih tinggi pada pasien yang memiliki kondisi parah (median: 2,3mg/L; IQR: 0,6-14,4 mg/L) dibandingkan dengan pasien yang kondisinya tidak parah (median: 0,61 mg/L; IQR: 0,35-1,29mg/L;  $p < 0,001$ ). (Tang et al., 2020)

Dalam hal ini, pemeriksaan kadar *D-dimer* dapat menjadi alat bantu untuk membantu skrining awal serta dapat digunakan untuk menilai tingkat keparahan penyakit. Hal ini dapat membantu proses penanganan awal pada pasien sehingga akan meningkatkan ketahanan hidup pasien. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya tidak melakukan perbandingan khusus pada tiap kelompok keparahan penyakit yaitu, COVID-19 dengan gejala ringan, sedang, dan berat. Penelitian ini penting dilakukan untuk membantu mengetahui perbandingan kadar *D-dimer* antara pasien COVID-19 dengan gejala ringan, sedang, dan berat.

## **1.2 Identifikasi Masalah**

Bagaimana perbandingan kadar *D-dimer* antara pasien COVID-19 dengan gejala ringan, sedang, dan berat.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan hasil kadar *D-dimer* antara pasien COVID-19 dengan gejala ringan, sedang, dan berat.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus yang ingin dicapai pada penelitian ini adalah:

- Menilai kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 dengan gejala ringan.
- Menilai kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 dengan gejala sedang.
- Menilai kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 dengan gejala berat.
- Menilai perbandingan kadar *D-dimer* antara pasien COVID-19 dengan gejala ringan, sedang, dan berat.

### **1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah**

#### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan mengenai perbandingan kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 dengan gejala ringan, sedang, dan berat, serta diharapkan dapat digunakan menjadi bahan referensi untuk penelitian selanjutnya.

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan gambaran kepada dokter, praktisi kesehatan, serta masyarakat mengenai perbedaan kadar *D-dimer* pasien COVID-19 dengan gejala ringan, sedang, dan berat, sehingga dapat digunakan untuk membantu proses penanganan awal pada pasien.

## 1.5 Kerangka Pemikiran

*D-dimer* merupakan istilah yang mengacu pada produk degradasi fibrin yang terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Kehadiran *D-dimer* pada darah dapat menunjukkan aktivasi dari koagulasi dan fibrinolisis, sehingga dapat mencerminkan peningkatan aktivitas trombotik. (Favresse et al., 2018) Pembentukan *D-dimer* terjadi setelah terdapat aktivasi pada jalur intrinsik atau ekstrinsik dari kaskade koagulasi, trombin akan terbentuk dan memotong fibrinopeptida A dan B dari fibrinogen, menghasilkan monomer fibrin yang dapat terlarut. Monomer fibrin ini kemudian akan bergabung dan membentuk polimer fibrin. Domain D yang terdapat pada polimer fibrin akan diikat oleh faktor XIII yang teraktivasi, menghasilkan bekuan fibrin yang tidak larut. Akibat aktivasi parallel dari sistem fibrinolitik yang membantu menjaga keseimbangan antara sistem koagulasi dan fibrinolisis, plasmin, yang merupakan produk akhir dari sistem fibrinolitik akan memotong polimer fibrin dan menghasilkan *fibrin degradation products* (FDPs). Apabila polimer-polimer tersebut dihubungkan diantara dua domain D dari fibrinopeptida, maka *D-dimer* akan terbentuk. (Favresse et al., 2018; Szigeti, 2019)

*Coronavirus* merupakan virus RNA *strain* tunggal positif, dan berkapsul. *Coronavirus* memiliki 4 struktur protein utama yaitu: glikoprotein M (membran), glikoprotein *spike* S (*spike*), protein N (nukleokapsid), dan protein E (selubung). (Kemenkes RI, 2020) Gejala-gejala yang dapat muncul pada pasien yang terinfeksi COVID-19 biasanya dimulai dengan gejala yang tidak spesifik seperti demam, batuk kering, dan rasa lelah. (Wu et al., 2020) Namun, gejala yang dialami dapat bervariasi mulai dari gejala ringan hingga gejala berat yang disertai dengan kegagalan satu atau lebih organ. (Yuki et al., 2020) Penyebaran infeksi *coronavirus* dapat melalui *droplet* yang dihasilkan saat seseorang yang terpapar COVID-19 batuk ataupun bersin. (Singhal, 2020) Saat seseorang menghirup virus COVID-19, virus tersebut akan berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang merupakan reseptor utama dari SARS-CoV-2 melalui protein S, sehingga terjadi infeksi. (Nile et al., 2020) Virus tersebut kemudian

bereplikasi sebelum dikenali dan diserang oleh sistem imun tubuh. (Wong, 2021) Reseptor ACE2 dapat ditemukan pada sel alveolus tipe II yang merupakan sel epitel pada paru-paru. Selain itu, reseptor ACE2 juga dapat ditemukan pada jantung, endotel pembuluh darah, ginjal dan gastrointestinal, maka dari itu, ACE2 dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya kegagalan multiorgan. (Zaim et al., 2020a)

Inflamasi yang terjadi akibat infeksi COVID-19 dapat disebabkan oleh pelepasan asam arakidonat dari membran fosfolipid yang kemudian dikonversi menjadi mediator bioaktif dan disintesis oleh 2 kelompok besar enzim yaitu, siklooksigenase dan lipooksigenase yang akan berperan dalam pembentukan mediator-mediator inflamasi seperti prostaglandin, leukotrien, dan lipoksin. Prostaglandin merupakan mediator inflamasi yang dihasilkan oleh aktivitas dua siklooksigenase yaitu COX-1 dan COX-2. (Kumar et al., 2021) COX-1 sendiri berperan dalam pembentukan tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), TXA<sub>2</sub> menyebabkan vasokonstriksi dan memicu agregasi platelet. (Dovizio et al., 2013) Dengan demikian, ikatan SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2 di sel endotel dapat menyebabkan inflamasi pada sel endotel dan mendorong terjadinya vasokonstriksi serta trombosis.

Respon imun yang berlebih akibat inflamasi, menyebabkan badai sitokin serta menyebabkan *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Hal ini dapat menyebabkan pengeluaran sitokin-sitokin proinflamasi yang berlebih seperti IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$  dapat berperan dalam aktivasi endotel sehingga meningkatkan aktivitas prokoagulan endotel. Kerusakan endotel yang disebabkan oleh inflamasi tersebut juga dapat menyebabkan pelepasan *tissue factor* yang berperan dalam proses koagulasi sehingga dapat menyebabkan pembentukan trombus. (Kumar et al., 2021)

Aktivasi berlebih dari kaskade koagulasi tersebut akan menyebabkan hiperkoagulasi dalam darah sehingga terdapat deposit fibrin yang berlebih dan menyebabkan iskemia pada organ-organ yang terjangkit. (Kumar et al., 2021) Hal ini akan mengaktivasi plasmin yang kemudian akan berperan dalam proses fibrinolisis sebagai mekanisme untuk mendegradasi bekuan darah yang terbentuk. Fibrinolisis kemudian akan menghasilkan degradasi produk fibrin yang akan

membantu menghambat agregasi trombosit. (Kumar et al., 2021) Pada keadaan normal, *D-dimer* tidak terdapat di dalam darah kecuali koagulasi telah terjadi, maka dari itu, jumlah *D-dimer* dalam darah akan meningkat akibat peningkatan fibrinogen yang kemudian akan di degradasi melalui fibrinolisis. (Grobler et al., 2020) Hiperkoagulasi yang berkepanjangan juga mengakibatkan *consumption coagulopathy* yang disebabkan oleh pemakaian trombosit dan faktor koagulasi yang berlebih sehingga terjadi deplesi trombosit dan faktor koagulasi pada tubuh. Hal ini juga berperan dalam dapat menyebabkan perdarahan yang berlebih. (Moake, 2021) Dapat disimpulkan bahwa sejalan dengan tingkat keparahan COVID-19, inflamasi akan bertambah parah dan faktor-faktor koagulasi dalam darah termasuk *D-dimer* juga akan meningkat.

#### **1.6 Hipotesis Penelitian**

Kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 dengan gejala berat lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 dengan gejala ringan dan sedang.