

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Suatu kasus pneumonia dengan penyebab yang tidak diketahui telah dilaporkan pertama kali di Wuhan, 31 Desember 2019, setelah ditelaah lebih lanjut, kasus ini merupakan kasus Coronavirus tipe baru. (Beniac *et al.*, 2006) Virus ini cepat menyebar, hingga pada 2 Maret 2020 ditemukan kasus pertama dan kedua di Indonesia. Dan pada 14 Maret 2020 Kepala Badan Nasional Penanggulangan Bencana (BNPB), Doni Mordano menyatakan COVID-19 sebagai situasi darurat non-alam. (Vermonte Philips, 2020)

Pasien positif COVID-19 semakin hari semakin bertambah, berdasarkan data kumulatif dari Kementerian Kesehatan RI dinyatakan bahwa secara global terdapat sekitar 581.686.197 kasus terkonfirmasi positif COVID-19, sedangkan di Indonesia sendiri terdapat 6.249.403 kasus terkonfirmasi dengan 157.113 kasus kematian per tanggal 8 Agustus 2022. Dan pada saat ini Indonesia termasuk dalam kategori Transmisi Komunitas. (Kemkes RI, 2022)

Pasien COVID-19 dibagi dalam beberapa gejala, terdapat pasien tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, maupun gejala berat. Pasien tanpa gejala merupakan pasien dengan kondisi paling ringan dan tidak ditemukan gejala penyakit. Pasien dengan gejala ringan merupakan pasien yang terbukti terdapat pneumonia virus atau tidak terdapat hipoksia, dengan gejala yang dialami adalah demam, batuk, *fatigue*, mialgia, anoreksia, napas pendek, dan beberapa gejala non-spesifik lain seperti, sakit tenggorokan, mual dan muntah, diare, dan anosmia. Untuk pasien dengan gejala sedang, pada remaja dan dewasa terdapat tanda klinis pneumonia namun tidak terdapat tanda pneumonia berat seperti $SpO_2 > 93\%$ atau pada pasien anak terdapat tanda klinis pneumonia tidak berat. Pasien dengan gejala berat, pada remaja dan dewasa terdapat tanda klinis pneumonia ditambah dengan satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distres pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ atau pada pasien anak terdapat tanda klinis pneumonia ditambah dengan satu dari: sianosis

sentral atau $SpO_2 < 93\%$, distres pernapasan berat, tanda bahaya umum : ketidakmampuan menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang, napas cepat atau tarikan dinding dada atau takipnea : usia < 2 bulan, ≥ 60 x/menit; usia 2–11 bulan, ≥ 50 x/menit; usia 1–5 tahun, ≥ 40 x/menit; usia > 5 tahun, ≥ 30 x/menit. (PDPI *et al.*, 2020)

Perubahan faktor koagulasi yang berkaitan dengan infeksi COVID-19 salah satunya adalah peningkatan faktor pro-koagulan yaitu fibrinogen dan D-dimer. Walaupun belum terdapat data epidemiologi terpublikasi yang dapat menjadi rujukan, namun pasien COVID-19 dapat mengalami komplikasi tromboemboli. (Listyoko *et al.*, 2021) Pemantauan kondisi ini didukung oleh berbagai temuan pada pasien rawat inap COVID-19, yaitu terdapat peningkatan kadar fibrinogen dan D-dimer pada pasien rawat inap tersebut. (Barrett *et al.*, 2020)

Fibrinogen merupakan suatu protein yang termasuk kedalam faktor pembekuan atau koagulasi, protein ini diproduksi oleh hepar. (Pradipta *et al.*, 2012) Fibrinogen adalah protein plasma besar yang larut dan dapat diubah menjadi molekul berbentuk seperti benang yang membentuk jalinan bekuan darah selama masa pembekuan darah. (Solandt, 1948) Fibrinogen diklasifikasikan sebagai “protein fase akut” yang berperan dalam respon tubuh ketika terjadi peradangan. Protein fase akut dapat meningkat dari 50% hingga 1000 kali lipat pada keadaan peradangan kronis. (Rodwell, 2015)

Fibrinogen merupakan salah satu parameter laboratorium yang digunakan untuk mendeteksi gangguan koagulasi pada pasien COVID-19 selain pemeriksaan D-dimer. (Rusdiana and Akbar, 2020) Pada penelitian di Cina oleh Han *et al* menunjukkan seluruh pasien COVID-19 mengalami peningkatan kadar fibrinogen dibandingkan dengan orang yang tidak mengalami COVID-19 atau orang sehat. (Han *et al.*, 2020)

Berdasarkan studi oleh Tang *et al* didapatkan hasil bahwa pasien yang tidak sembuh COVID-19 memiliki kadar fibrinogen yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang selamat pada fase awal dan pada akhir perjalanan penyakit pasien yang tidak selamat memiliki kadar fibrinogen yang lebih rendah. (Tang *et al.*, 2020) Berdasarkan meta-analisis yang dilakukan oleh Nugroho *et al* didapatkan

simpulan bahwa kadar fibrinogen mempengaruhi tingkat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19. (Nugroho *et al.*, 2021) Namun belum terdapat penelitian lebih lanjut yang meneliti secara langsung perbandingan kadar fibrinogen pada setiap tingkat gejala COVID-19.

1.2 Identifikasi Masalah

Terkait dengan latar belakang yang tertulis diatas, permasalahan yang timbul dalam penyusunan karya ilmiah ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbandingan kadar fibrinogen plasma antara pasien COVID-19 tanpa gejala, gejala ringan, sedang, dan berat.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar fibrinogen plasma pada pasien COVID-19 tanpa gejala, gejala ringan, sedang, dan berat.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengetahui rerata kadar fibrinogen plasma pada pasien COVID-19 tanpa gejala, gejala ringan, sedang, dan berat.
- Mengetahui perbandingan kadar fibrinogen plasma pada pasien COVID-19 tanpa gejala, gejala ringan, sedang atau berat yang memiliki kadar fibrinogen paling tinggi.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat akademik

Penelitian ini dapat meningkatkan pengetahuan mengenai perbandingan kadar fibrinogen plasma pada pasien COVID-19 tanpa gejala, gejala ringan, sedang, dan berat.

1.4.2 Manfaat praktis

Penelitian ini dapat memberikan pengetahuan mengenai kadar fibrinogen plasma pada masing-masing gejala pasien COVID-19 sehingga pasien, dokter dan perawat dapat mencegah terjadinya komplikasi lain dari peningkatan atau penurunan kadar fibrinogen tersebut.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Pandemi COVID-19 menyebar secara cepat dan mulai masuk ke Indonesia per tanggal 2 Maret 2020 dan dinyatakan sebagai situasi darurat non-alami. Gejala COVID-19 dibagi menjadi tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, dan gejala berat. Perubahan kadar faktor pembekuan seperti kadar fibrinogen, dapat menyebabkan komplikasi pada infeksi COVID-19, salah satunya yaitu tromboemboli.

Infeksi COVID-19 menyebabkan kondisi hiper pro-peradangan terjadi, yang dibuktikan dengan adanya peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP), laktat dehidrogenase (LDH), ferritin, interleukin-6, D-dimer, dan fibrinogen. Peristiwa ini dipicu oleh siklus peradangan dan trombosis dari alveoli paru, pada saat virus masuk ke dalam epitel alveolar dengan cara berikatan dengan reseptor yaitu *angiotensin converting enzyme* (ACE)-2, hal tersebut menyebabkan terjadinya respon peradangan berat. (Aggarwal *et al.*, 2020; Anggraeni, 2021)

Interaksi antara koagulasi dan peradangan diperankan oleh pembentukan trombin yang timbul karena faktor jaringan yang terbawa oleh darah. Fibrinogen merupakan molekul yang penting dalam mekanisme tersebut, pada dasarnya fibrinogen terkait dengan peradangan oleh sistem komplemen. (Hoppe, 2014) Fibrinogen meningkatkan aktivitas jalur komplemen lektin. (Endo *et al.*, 2009) Mekanisme tersebut memicu peradangan koagulasi. Peradangan, tidak hanya dapat memicu pembentukan trombin, tetapi juga memicu proses yang bergantung pada fibrinogen.

Peningkatan kadar fibrinogen dalam darah merupakan indikator keadaan proinflamasi dan penanda risiko tinggi untuk berkembangnya penyakit inflamasi. Peptida yang dilepaskan sebagai bagian dari pembentukan fibrin seperti fibrinopeptida B, yang dibelah dari fibrinogen oleh trombin, dapat bertindak sebagai kemoatraktan yang dapat memodulasi respons inflamasi secara mandiri. (Davalos and Akassoglou, 2012)

Fibrinogen bertindak sebagai protein fase akut yang ditargetkan untuk mempertahankan inang. Fibrinogen merupakan ligan integrin leukosit yang mengatur respon peradangan; selain itu, pembentukan trombus dapat membatasi penyebaran patogen, terutama di paru-paru. Tahap awal, peran utama fibrinogen adalah untuk membatasi reaksi peradangan yang berlebihan. Namun seiring berjalannya waktu, pembentukan trombus menjadi dominan dan disertai dengan peningkatan D-dimer. Sehingga menyebabkan pembentukan trombus masif yang menginduksi penurunan kadar fibrinogen, dengan peningkatan D-dimer secara bersamaan. Rasio antara fibrinogen dan D-dimer dapat menunjukkan perjalanan waktu penyakit dan perkembangannya menuju pola yang parah. Pada tahap akhir, kadar fibrinogen (dan trombosit) yang rendah menciptakan lingkungan untuk komplikasi hemoragik. (Ranucci, 2022)

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbandingan kadar fibrinogen plasma antara pasien COVID-19 tanpa gejala, gejala ringan, sedang, dan berat.