

**HUBUNGAN ANTARA KADAR D-DIMER PLASMA DENGAN  
HIPERTENSI PULMONAL DAN DISFUNGSI VENTRIKEL KANAN  
PADA PASIEN PASCA PNEUMONIA COVID-19**



**TESIS**

Diajukan untuk memenuhi persyaratan menyelesaikan  
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1  
Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah

**dr. Arman Christiawan**

**NIM : 22041717310002**

Pembimbing:

dr. Susi Herminingsih, Sp.JP(K), FIHA, FAsCC

dr. Bahrudin, Msi.Med, PhD, Sp.JP(K), FIHA

dr. Nur Farhanah, Msi.Med, Sp.PD-KPTI

**PROGRAM STUDI JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. KARIADI  
SEMARANG  
2022**

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

Yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa tesis dengan judul:

**HUBUNGAN ANTARA KADAR D-DIMER PLASMA DENGAN  
HIPERTENSI PULMONAL DAN DISFUNGSI VENTRIKEL KANAN  
PADA PASIEN PASCA PNEUMONIA COVID-19**

Disusun oleh:

dr. Arman Christiawan

NIM. 22041717310002

Telah dipertahankan di depan dewan penguji pada tanggal 8 Juni 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Susi Herminingsih, Sp.JP (K) FIHA, FAsCC  
NIP. 196606121995032001

dr. Bahrudin, Msi.Med, PhD, Sp.JP(K), FIHA  
NIP. 197603152006041001

Pembimbing III

Penguji I

dr. Nur Farhanah, Msi.Med, Sp.PD-KPTI  
NIP. 197204072008122001

Prof. Dr. dr. Sugiri, Sp.PD, Sp.JP (K), FIHA  
NIP. 194312251971051001

Penguji II / Ketua Bagian  
Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK UNDIP

Ketua Program Studi  
Jantung dan Pembuluh Darah FK UNDIP

dr. Ilham Uddin, Sp.JP (K), FIHA, FAsCC, FSCAI  
NIP. 196812212008121002

dr. Pipin Ardianto, Sp.JP (K), FIHA  
NIP. 198112312014041001

## **PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : dr. Arman Christiawan  
NIM : 22041717310002  
Program studi : PPDS Jantung dan Pembuluh Darah  
FK UNDIP Semarang  
Judul : Hubungan antara Kadar D-Dimer Plasma dengan  
Hipertensi Pulmonal dan Disfungsi Ventrikel  
Kanan pada Pasien Pasca Pneumonia COVID-19

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasikan atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro atau maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 6 Juni 2022  
Yang membuat pernyataan,

dr. Arman Christiawan

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, kami dapat menyelesaikan tesis ini. Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Penulis menyadari sangatlah sulit untuk menyelesaikan tesis ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya tesis ini. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada para dosen pembimbing: dr. Susi Herminingsih, Sp.JP(K), FIHA, FAsCC ; dr. Bahrudin, Msi.Med, PhD, Sp.JP(K), FIHA; dr. Nur Farhanah, Msi.Med, Sp.PD-KPTI atas segala bimbingan dan arahan bagi penulis selama proses penyelesaian tesis ini.

Pada kesempatan ini, peneliti juga menyampaikan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. H. Yos Johan Utama, S.H., M.Hum selaku Rektor Universitas Diponegoro
2. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., SpS(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
3. drg. Farichah Hanum, M.Kes., Direktur RSUP Dr. Kariadi
4. Dr. dr. M. Sofyan Harahap, Sp.AN.,KNA, Ketua Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang
5. Prof. Dr. dr. Sugiri, Sp.PD, Sp.JP(K), FIHA, Guru Besar Program Studi Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
6. dr. Pipin Ardianto, Sp.JP(K), FIHA, Ketua Program Studi Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
7. dr. Ilham Uddin, Sp.JP(K), FIHA, FASCC, Kepala Bagian Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

8. Tim penguji, narasumber, serta seluruh staf pengajar Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah FK UNDIP Semarang atas segala saran dan masukan yang bermanfaat untuk perbaikan tesis ini.
9. Seluruh rekan-rekan PPDS Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah FK UNDIP Semarang yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas segala doa dan dukungannya
10. Seluruh perawat dan pegawai instalasi Elang, laboratorium kateterisasi, ICCU, dan IGD RSUP dr. Kariadi Semarang
11. Seluruh staf kesekretariatan Departemen Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang
12. Orang tua (Amperin Setio dan Rini Riowati) atas segala doa dan dukungan moral maupun materi serta perjuangan dan kesabarannya selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini
13. Berbagai pihak yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu

Akhir kata, kami berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 8 Juni 2022

Dr. Arman Christiawan

## DAFTAR ISI

LEMBAR PESETUJUAN.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	ii
DAFTAR ISI .....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR TABEL .....	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
ABSTRAK .....	x
ABSTRACT .....	xi
BAB I .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Permasalahan.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat di Bidang Ilmu Pengetahuan .....	5
1.4.2. Manfaat di Bidang Pelayanan Medis.....	5
1.4.3. Manfaat di Bidang Penelitian .....	5
1.5. Orisinalitas Penelitian.....	5
BAB II .....	8
2.1 COVID-19 .....	8
2.1.1 Etiologi dan Epidemiologi.....	8
2.1.2 Transmisi dan Patogenesis COVID-19 .....	9
2.1.3 Presentasi Klinis COVID-19 .....	12
2.1.4 Kriteria Diagnosis.....	14
2.2 Koagulopati dan Trombosis pada COVID-19.....	15
2.2.1 Patofisiologi Koagulopati dan Trombosis pada COVID-19.....	17
2.2.2 Manifestasi Tromboembolik pada COVID-19 .....	21
2.2.3 Parameter Lab.....	24
2.2.4 Hiperkoagulabilitas Persisten .....	27
2.3 Disfungsi Kardiovaskular pada COVID-19 .....	29
2.3.1 Pengaruh ARDS COVID-19 terhadap Sistem Kardiovaskular .....	32

2.3.2	Pengaruh Koagulopati COVID-19 pada Sistem Kardiovaskular .....	35
2.3.3	Cedera Miokard Akut .....	38
2.3.4	Pengaruh Inflamasi COVID-19 terhadap Sistem Kardiovaskular.....	41
2.3.5	Efek Ventilasi Mekanis .....	42
2.4	Evaluasi Jantung Kanan secara Ekokardiografi .....	43
2.4.1	Estimasi Tekanan Arteri Pulmonal.....	43
2.4.2	Evaluasi Fungsi Sistolik Ventrikel Kanan.....	45
<b>BAB III</b>	.....	<b>49</b>
3.1.	Kerangka Teori.....	49
3.2.	Kerangka Konsep.....	50
3.3.	Hipotesis Penelitian .....	50
3.3.1.	Hipotesis Mayor .....	50
3.3.2.	Hipotesis Minor .....	50
<b>BAB IV</b>	.....	<b>51</b>
4.1.	Ruang Lingkup Penelitian .....	51
4.2.	Tempat dan Waktu Penelitian .....	51
4.3.	Jenis dan Rancangan Penelitian .....	51
4.4.	Populasi dan Sampel .....	51
4.4.1.	Populasi target .....	51
4.4.2.	Populasi terjangkau .....	51
4.4.3.	Sampel penelitian .....	52
4.4.4.	Cara sampling.....	53
4.4.5.	Besar sampel.....	53
4.5.	Variabel Penelitian .....	54
4.5.1.	Variabel Bebas.....	54
4.5.2.	Variabel Terikat.....	54
4.5.3.	Variabel Perancu.....	54
4.6.	Definisi Operasional.....	55
4.7.	Cara Pengumpulan Data.....	57
4.8.	Alur Penelitian.....	58
4.9.	Analisa Statistik.....	59
4.10.	Etika Penelitian.....	60
<b>BAB V</b>	.....	<b>61</b>
5.1.	Karakteristik Dasar.....	61

5.2. Karakteristik subyek penelitian .....	61
5.3. Korelasi kadar D-Dimer dengan fungsi ventrikel kanan dan tekanan arteri pulmonal .....	65
5.1. Nilai prediktif kadar D-Dimer terhadap kejadian PH dan disfungsi RV .....	68
5.2. Analisis multivariat .....	69
<b>BAB VI</b> .....	<b>71</b>
6.1. Prevalensi PH dan disfungsi RV pasca pneumonia COVID-19.....	71
6.2. Korelasi D-Dimer dengan parameter ekokardiografi.....	74
6.3. Hubungan kadar D-Dimer dengan PH dan disfungsi RV .....	76
6.4. Pengaruh ARDS terhadap PH dan disfungsi RV .....	79
6.5. Keterbatasan penelitian .....	82
<b>BAB VII</b> .....	<b>83</b>
7.1. Simpulan penelitian.....	83
7.2. Saran.....	83
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>84</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>96</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Partikel virus SARS-CoV-2 dan reseptor ACE-2.....	10
Gambar 2. Patogenesis dan Tahapan Infeksi COVID -19.....	11
Gambar 3. Tahapan dan perjalanan alamiah infeksi COVID-19.....	12
Gambar 4. Derajat klinis infeksi COVID-19.....	15
Gambar 5. Patogenesis koagulopati dan trombosis pada COVID-19. ....	18
Gambar 6. Mekanisme trombosis pada sirkulasi pulmonal.....	20
Gambar 7. Mekanisme Disfungsi RV akut.....	32
Gambar 8. Mekanisme peningkatan tahanan vaskular paru pada ARDS.....	34
Gambar 9. Mekanisme cedera miokard akut pada COVID-19. ....	39
Gambar 10. Pengukuran PAAT untuk menilai tekanan arteri pulmonal.....	45
Gambar 11. Parameter ekokardiografi dalam penilaian disfungsi RV.....	47
Gambar 12. Kurva ROC dari parameter TTE sebagai prediktor penurunan RV EF.....	48
Gambar 13. Alur penelitian .....	61
Gambar 14. Proporsi disfungsi RV dan PH pada subyek penelitian .....	64
Gambar 15. <i>Scatter plot</i> kadar D-Dimer puncak dengan parameter ekokardiografi.....	67
Gambar 16. Kurva ROC kadar D-Dimer puncak terhadap (A) PH dan (B) disfungsi RV berdasar parameter RV FWS.....	69

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian kadar D-Dimer dengan ekokardiografi pada COVID-19 .....	6
Tabel 2. Faktor resiko kejadian tromboembolik vena pada COVID-19.....	24
Tabel 3. Sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi negatif dan positif berbagai cut-off D-Dimer untuk prediktor kejadian tromboembolik COVID-19.....	26
Tabel 4. Karakteristik Dasar dan Laboratorium .....	62
Tabel 5. Data ekokardiografi.....	63
Tabel 6. <i>Intraclass Correlation Coefficient</i> (ICC) .....	64
Tabel 7. Korelasi kadar D-Dimer dengan fungsi RV dan tekanan arteri pulmonal .....	65
Tabel 8. Korelasi parameter klinis dan laboratoris dengan fungsi RV dan tekanan arteri pulmonal .....	68
Tabel 9. Analisis ROC biomarker lab terhadap kejadian PH.....	69
Tabel 11. Analisis multivariat terhadap kejadian PH.....	70
Tabel 12. Analisis multivariat terhadap kejadian disfungsi RV .....	70

## DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme-2</i>
ALI	: <i>Acute Limb Ischemia</i>
aPTT	: <i>activated Partial Thromboplastin Time</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ASE	: <i>American Society of Echocardiography</i>
CEC	: <i>Circulating Endothelial Cell</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRP	: <i>C- Reactive Protein</i>
CTPA	: <i>CT-Pulmonal Angiography</i>
CXCL10	: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 10</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DVT	: <i>Deep Vein Thrombosis</i>
ET-1	: <i>Endotelin-1</i>
FDP	: <i>Fibrin Degradation Product</i>
FiO <sub>2</sub>	: <i>Fraction Of Inspired Oxygen</i>
FRC	: <i>Functional Residual Capacity</i>
Hs-Tn	: <i>high sensitivity troponin</i>
IFN- $\lambda$	: <i>interferon gamma</i>
IL-6	: <i>Interleukin - 6</i>
IVC	: <i>Inferior Vena Cava</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
MIP-1 $\alpha$	: <i>Macrophage Inflammatory Protein-1<math>\alpha</math></i>
mPAP	: <i>Mean Pulmonary Artery Pressure</i>
NET	: <i>Neutrophil Extracellular Trap</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PAAT	: <i>Pulmonary Artery Acceleration Time</i>
PAI-I	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor I</i>
PaO <sub>2</sub>	: <i>Partial Arterial Pressure Of Oxygen</i>
PAP	: <i>Pulmonary Arterial Pressure</i>
PASP	: <i>Pulmonary Artery Systolic Pressure</i>
PCO <sub>2</sub>	: <i>Partial Pressure Of Carbon Dioxide</i>
PE	: <i>Pulmonary Embolism</i>
PEEP	: <i>Positive End Expiratory Pressure</i>
P/F ratio	: <i>Rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>
PGE <sub>2</sub>	: <i>Prostaglandin E<sub>2</sub></i>
PH	: <i>Pulmonary Hypertension</i>
PPT	: <i>Plasma Prothrombin time</i>
PVR	: <i>Pulmonary Vascular Resistance</i>
RAP	: <i>Right atrial pressure</i>
RHC	: <i>Right Heart Catheterization</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>

RV FAC	: <i>Right Ventricle Fractional Area Changes</i>
RV FWS	: <i>Right Ventricle Free Wall Strain</i>
RVOT	: <i>Right Ventricle Outflow Tract</i>
RVSP	: <i>Right ventricle systolic pressure</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
SKA	: <i>Sindrom Koroner Akut</i>
TAPSE	: <i>Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion</i>
TF	: <i>Tissue Factor</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane serine protease tipe 2</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumour Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
TR	: <i>Tricuspid regurgitation</i>
TTE	: <i>Transthoracal Echocardiography</i>
VKA	: <i>Vitamin K Antagonist</i>
VTE	: <i>Venous Thromboembolic Event</i>
VWF	: <i>von Willebrand Factor</i>

## ABSTRAK

### Hubungan antara Kadar D-Dimer Plasma dengan Hipertensi Pulmonal dan Disfungsi Ventrikel Kanan pada Pasien Pasca Pneumonia Covid-19

Arman Christiawan<sup>1</sup>, Susi Herminigsih<sup>2</sup>, Bahrudin<sup>2</sup>, Nur Farhanah<sup>3</sup>

<sup>1</sup>PPDS 1 Prodi Jantung dan Pembuluh Darah FK Undip/ RSUP dr. Kariadi

<sup>2</sup> Staf Pengajar Prodi Jantung dan Pembuluh Darah FK Undip/ RSUP dr. Kariadi

<sup>3</sup> Staf Pengajar Prodi Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/ RSUP dr. Kariadi

**Latar Belakang:** Tingginya angka koagulopati dan tromboemboli pulmonal pada COVID-19 yang digambarkan dari peningkatan D-Dimer diyakini berkaitan dengan sekuel hipertensi pulmonal (PH) dan disfungsi ventrikel kanan (RV).

**Tujuan:** Mengetahui hubungan antara kadar D-Dimer plasma dengan kejadian hipertensi pulmonal dan disfungsi ventrikel kanan yang dinilai dari ekokardiografi (TTE) pada penderita pasca pneumonia COVID-19.

**Metode:** Penelitian observasional berdesain belah lintang. Tekanan arteri pulmonal dihitung dari *pulmonary artery acceleration time* (PAAT) dan fungsi RV dinilai dari *RV free wall strain*, TAPSE, dan FAC. Kadar D-Dimer selama perawatan didapat dari rekam medis, sedangkan D-Dimer aktual diperiksa saat TTE.

**Hasil:** 40 pasien pasca pneumonia COVID-19 derajat sedang- kritis dilakukan TTE dengan median 11 hari pasca negatif. Didapatkan korelasi bermakna antara kadar D-Dimer puncak dengan parameter ekokardiografi mPAP ( $r\ 0,526$ ,  $p<0,001$ ), RV FWS ( $r\ -0,506$ ,  $p:0,001$ ), TAPSE ( $r\ -0,498$ ,  $p:0,001$ ), dan FAC ( $r\ 0,447$ ,  $p:0,004$ ). Analisis multivariat menunjukkan kadar D-Dimer puncak  $\geq 4500\ \mu\text{g/L}$  secara independen berhubungan dengan kejadian PH dengan OR 6,6, (95% IK 1,1-10;  $p\ 0,048$ ), namun tidak terhadap disfungsi RV.

**Simpulan:** Kadar D-Dimer puncak berkorelasi dengan parameter ekokardiografi tekanan arteri pulmonal dan fungsi RV. Kadar D-Dimer puncak  $\geq 4500\ \mu\text{g/L}$  mungkin meningkatkan resiko kejadian hipertensi pulmonal, namun tidak dengan disfungsi ventrikel kanan pada penderita pasca pneumonia COVID-19.

**Kata Kunci:** D-Dimer, COVID-19, hipertensi pulmonal, disfungsi RV

## ABSTRACT

### Relationship between Plasma D-Dimer Level and Pulmonary Hypertension as well as Right Ventricle Dysfunction in Patient Post Pneumonia COVID-19

Arman Christiawan<sup>1</sup>, Susi Herminigsih<sup>2</sup>, Bahrudin<sup>2</sup>, Nur Farhanah<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Resident of Cardiovascular Department, Faculty of Medicine Diponegoro University/ Dr. Kariadi General Hospital

<sup>2</sup> Staff of Cardiovascular Department, Faculty of Medicine Diponegoro University/ Dr. Kariadi General Hospital

<sup>3</sup>Staff of Internal Medicine Department, Faculty of Medicine Diponegoro University/ Dr. Kariadi General Hospital

**Background:** The high rate of coagulopathy and pulmonary thromboembolism in COVID-19 which is represented by the increase in plasma D-Dimer is believed to be related with pulmonary hypertension (PH) and right ventricle dysfunction.

**Objective:** To evaluate the relationship between plasma D-Dimer levels with pulmonary hypertension and RV dysfunction assessed from echocardiography (TTE) in patients post COVID-19 pneumonia

**Methods:** Observational research with a cross-sectional design. mPAP was calculated from Mahan's formula obtained from pulmonary artery acceleration time (PAAT) and RV function was assessed from RV free wall strain (RV FWS), TAPSE, and FAC. D-Dimer levels during hospitalisation were obtained from medical records and actual D-Dimer was taken at the time of echocardiography.

**Results:** Total 40 patients post COVID-19 pneumonia more than moderate underwent TTE with median of 11 days after negative PCR. There was a significant correlation between peak D-Dimer levels with mPAP (r 0.526, p<0.001), RV FWS (r-0.506,p:0.001), TAPSE (r-0.498,p:0.001), and FAC (r 0.447, p:0.004). Multivariate analysis found peak D-Dimer  $\geq 4500 \mu\text{g/L}$  independently associated with PH with OR 6,6, (95% CI 1,1-10; p 0,048), but not with RV dysfunction.

**Conclusion:** D-Dimer level correlates with echocardiographic parameter of RV function and pulmonal artery pressure. Peak D-Dimer  $\geq 4500 \mu\text{g/L}$  might increase risk of pulmonary hypertension, but not right ventricle dysfunction in patient post pneumonia COVID-19.

**Keyword:** D-Dimer, COVID-19, pulmonary hypertension, RV dysfunction