

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Meskipun pneumonia dan sindrom distres pernafasan akut (ARDS) merupakan presentasi klinis yang dominan dari penyakit novel Coronavirus 2019 (COVID-19), namun diketahui terdapat beberapa kondisi penyerta yang sering menjadi penyulit dalam perjalanan penyakit ini, diantaranya adalah koagulopati dan trombosis.<sup>1,2</sup> Berbagai studi meta-analisis menunjukkan angka komplikasi tromboemboli pada pasien COVID-19 berkisar antara 11 – 48,6%, dan hampir 90% nya merupakan tromboemboli paru.<sup>3-6</sup> Helms dkk menemukan, dibandingkan dengan ARDS non-COVID-19, pasien dengan ARDS COVID-19 secara signifikan mengalami kejadian tromboemboli paru lebih sering (OR 6.2, p:0.008).<sup>7</sup> Begitu pula dengan studi otopsi yang dilakukan oleh Ackerman dkk, dimana mikrotrombus kapiler alveolus pada penderita COVID-19 sembilan kali lebih banyak dibanding penderita pneumonia akibat virus influenza.<sup>8</sup>

Komplikasi tromboemboli paru pada COVID-19 memiliki tantangan diagnostik tersendiri. Modalitas baku emas yaitu CT - *Pulmonary Angiography* (CTPA) menjadi kurang praktis dilakukan di masa pandemi, sehingga para klinisi seringkali bergantung pada parameter lain, seperti kadar D-Dimer sebagai *surrogate marker* proses trombosis yang terjadi. Berbagai meta-analisis melaporkan bahwa peningkatan kadar D-dimer merupakan abnormalitas parameter koagulasi yang paling konsisten dan signifikan didapatkan pada penderita COVID-19.<sup>9-12</sup> D-Dimer sendiri adalah suatu produk degradasi dari fibrin, dan kadarnya berkorelasi langsung dengan beban trombosis di dalam tubuh.<sup>11</sup> Beberapa studi terdahulu menunjukkan

peningkatan D-Dimer memiliki nilai diagnostik yang baik terhadap kejadian tromboemboli paru pada COVID-19 (OR 1.99 – 10.7).<sup>10,13</sup> Mouhat dkk menemukan kadar D-Dimer > 2590 ng/mL dihubungkan dengan terjadinya tromboemboli paru pada penderita COVID-19 (OR 16.9, p: <0,001).<sup>14</sup>

Pengaruh ARDS dan pneumonia sendiri terhadap fungsi kardiovaskular telah umum diketahui. Mengingat struktur anatomis dan fisiologis yang saling berhubungan, menjadikan sirkulasi paru dan ventrikel kanan (RV) sebagai bagian yang paling rentan mengalami gangguan pada penyakit paru, baik akut maupun kronik. Tingginya kejadian makro dan mikro trombosis paru yang menyertai pneumonia COVID-19 diyakini makin memperberat beban hemodinamik sirkulasi paru melalui peningkatan tekanan arteri pulmonal. Kejadian hipertensi pulmonal (PH) sendiri pada penderita COVID-19 berkisar antara 12-15% pada populasi umum, dan meningkat hingga 42% pada populasi pasien COVID-19 dengan ARDS berat yang dirawat di ICU.<sup>15-18</sup> Studi lain juga menunjukkan bahwa dilatasi dan disfungsi ventrikel kanan (RV) adalah perubahan struktural yang paling umum ditemukan pada pasien COVID-19.<sup>19,20</sup> Adanya PH dan disfungsi RV telah terbukti berpengaruh dengan luaran klinis pasien COVID-19, dimana tingkat mortalitas 7 kali lebih tinggi pada pasien dengan komplikasi PH dan 3,1 kali lebih tinggi pada pasien dengan disfungsi RV.<sup>17,21</sup>

Meskipun metode diagnostik baku emas untuk menilai tekanan arteri pulmonal menggunakan *right heart catheterization* (RHC), penggunaan beberapa parameter ekokardiografi termasuk *pulmonary artery acceleration time* (PAAT) dalam mengestimasi tekanan arteri pulmonal terbukti cukup akurat dalam berbagai studi.<sup>22-24</sup> Begitu pula beberapa parameter ekokardiograf fungsi ventrikel kanan terutama *RV free wall strain* (RV FWS) memiliki akurasi dan korelasi yang baik

dengan metode baku emasnya yaitu *Cardiac magnetic resonance imaging* (CMR).<sup>25</sup> Ditambah lagi keunggulan ekokardiografi dari sisi kepraktisan menjadikannya pilihan utama di masa pandemi COVID-19 sebagai alat diagnostik untuk menilai gangguan fungsi jantung serta kelainan patologi yang mendasari.

Hingga saat ini, sudah cukup banyak studi yang membuktikan keterlibatan trombosis serta nilai prognostik D-Dimer terhadap mortalitas COVID-19. Namun demikian, studi mengenai D-Dimer sebagai *surrogate marker* trombosis dan hubungannya dengan fungsi kardiovaskular belum banyak dilakukan. Komplikasi trombosis pada ARDS COVID-19 diyakini memiliki konsekuensi hemodinamik terutama hipertensi pulmonal serta disfungsi ventrikel kanan, serta dapat mempengaruhi luaran klinis jangka pendek saat pasien masih dirawat maupun jangka panjang setelah pasien pulang. Oleh karena hal tersebut, penelitian lebih lanjut perlu dilakukan.

## **1.2. Rumusan Permasalahan**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: “Apakah terdapat hubungan antara kadar D-Dimer plasma dengan hipertensi pulmonal dan disfungsi ventrikel kanan pada pasien pasca pneumonia COVID-19?”

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Membuktikan bahwa terdapat hubungan antara kadar D-Dimer dengan hipertensi pulmonal dan disfungsi ventrikel kanan pada pasien pasca pneumonia COVID-19.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui tekanan arteri pulmonal dan fungsi ventrikel kanan dari ekokardiografi pada pasien pasca pneumonia COVID-19.
2. Menganalisis korelasi antara kadar D-Dimer dengan parameter ekokardiografi *mean pulmonary artery pressure (mPAP)*, *right ventricular free wall strain (RV FWS)*, *tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)*, dan *right ventricular fractional area change (FAC)* pada pasien pasca pneumonia COVID-19.
3. Menganalisis asosiasi antara kadar D-Dimer dengan kejadian hipertensi pulmonal dan disfungsi ventrikel kanan pada pasien pasca pneumonia COVID-19.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat di Bidang Ilmu Pengetahuan**

Memberikan data empiris dan menambah informasi tentang hubungan kadar D-Dimer dengan hipertensi pulmonal dan disfungsi ventrikel kanan pada pasien pasca pneumonia COVID-19.

### **1.4.2. Manfaat di Bidang Pelayanan Medis**

Memberikan informasi yang dapat dijadikan dasar pertimbangan tatakelola pada pasien pasca pneumonia COVID-19.

### **1.4.3. Manfaat di Bidang Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan bagi peneliti selanjutnya untuk meneliti sekuel COVID-19 terhadap sistem kardiovaskular dalam upaya untuk memperbaiki luaran klinis pasien pasca pneumonia COVID-19.

## **1.5. Orisinalitas Penelitian**

Berdasarkan penelusuran pustaka dengan menggunakan kata kunci; COVID-19, D-Dimer, *coagulopathy*, *pulmonary thrombosis*, *pulmonary hypertension*, *right ventricular dysfunction*, *right ventricular free wall strain* yang dilakukan pada *database* PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) dan *database* perpustakaan UNDIP (<http://lib.fk.undip.ac.id/>) belum ada penelitian yang menghubungkan kadar D-Dimer dengan hipertensi pulmonal dan disfungsi RV pada pasien pasca pneumonia COVID-19. Namun terdapat beberapa penelitian dengan topik serupa yang terangkum dalam Tabel 1.

**Tabel 1. Penelitian kadar D-Dimer dengan ekokardiografi pada COVID-19**

No	Pengarang, Judul artikel dan Jurnal	Metode Penelitian	Hasil
1.	Mahmoud-Elsayed HM, Moody WE, Bradlow WM, Khan-Kheil AM, Senior J, Hudsmith LE, et al. Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia. <i>Can J Cardiol</i> 2020; 36: 1203–1207	Desain: <i>cross sectional</i> Sampel: 74 penderita COVID-19 berat dan kritikal. Metode: evaluasi echo pada pasien COV-19 berat dan dihubungkan dengan parameter lab saat admisi. Penilaian fungsi RV dilakukan dengan parameter FAC dan TAPSE.	Abnormalitas fungsi RV ditemukan pada 41% pasien, sedangkan fungsi LV normal dan cenderung hiperdinamik pada 90% pasien. Terdapat korelasi negatif antara parameter fungsi RV (FAC) dengan D-Dimer (r -0,34;p 0,003).
2.	Goudot G, Chocron R, dkk. Predictive Factor for COVID-19 Worsening: Insights for High-Sensitivity Troponin and D-Dimer and Correlation With Right Ventricular Afterload. <i>Front Med</i> 2020; 7: 1–11	Desain: <i>Cohort</i> Sampel: 99 pasien hospitalisasi COVID-19 berat. Metode: Kadar D-Dimer dan Hs-TnI admisi dihubungkan dengan luaran klinis dan parameter TTE saat hospitalisasi.	Kadar D-Dimer dan Hs-TnI admisi sebagai prediktor luaran klinis lebih buruk Median D-Dimer admisi pasien ICU vs non ICU (1358 ng/ml vs 840 ng/ml; p:0.06). Median TAPSE pasien ICU vs non ICU (20mm vs 21.8mm). D-Dimer admisi berkorelasi dengan dilatasi RV (r: 0.23), TAPSE (r: -0.18), dan PASP (r: 0.18).
3.	Akkaya F, Nur F, dkk. Long term effects of mild severity COVID -19 on right ventricular functions. <i>Int J Cardiovasc Imaging</i> 2021; 12: 1–7.	Desain: <i>cross sectional</i> Sampel : 105 pasien COVID-19 berat. Metode : Ekokardiografi dilakukan 3 bulan dari diagnosis COVID-19, dan dihubungkan dengan parameter lab saat pasien terdiagnosis dan dibandingkan dengan populasi kontrol.	Parameter fungsi RV (TAPSE, FAC, S', GLS dan RV FWS) secara signifikan lebih rendah dibanding grup kontrol (p<0.001). Rerata TAPSE grup COVID-19 vs non COVID (22.4±2.6 vs 24 ± 4.4;p < 0.001). Rerata RV-FWLS grup COVID-19 vs non-COVID (-17.2 ± 4.4 vs -19.6 ± 5.2; p<0.001). Terdapat korelasi negatif antara RV FWS dan D-Dimer (r:-0.55)
4.	Szekely Y, Lichter Y, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic	Desain: <i>cross sectional</i> Sampel: 100 pasien COVID-19. Metode: evaluasi echo pada pasien COV-19 dalam 24 jam sejak admisi dan dihubungkan	Dilatasi dan disfungsi RV disertai pemendekan PAAT didapatkan pada 39% sampel, mengindikasikan peningkatan tahanan vaskular paru sebagai penyebab disfungsi RV.

---

Study. *Circulation* 2020; 142: 342–353.

dengan parameter lab. Penilaian fungsi RV dilakukan dengan parameter FAC dan TAPSE, sedangkan estimasi tekanan arteri pulmonal diukur dari PAAT.

Terdapat korelasi negatif yang signifikan antara kadar D-Dimer admisi dengan RV FAC (r -0,24; p 0,001) dan PAAT (r -0,26; p 0,008)

---

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar D-Dimer dengan kejadian hipertensi pulmonal dan disfungsi ventrikel kanan, yang dinilai melalui beberapa parameter ekokardiografi termasuk parameter *pulmonary artery acceleration time* dan *RV free wall strain*, pada evaluasi jangka pendek pasien pasca pneumonia COVID-19.