

TESIS

**HUBUNGAN D-DIMER DAN BIOMARKER BERBASIS
D-DIMER DENGAN MORTALITAS PADA PENDERITA
CONGESTIVE HEART FAILURE DENGAN COVID-19 DI
RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

ZULKARNAIN MUIN

C165171003



PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN

PEMBULUH DARAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**HUBUNGAN D-DIMER DAN BIOMARKER BERBASIS
D-DIMER DENGAN MORTALITAS PADA PENDERITA
CONGESTIVE HEART FAILURE DENGAN COVID-19 DI
RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis
Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Disusun dan diajukan oleh

ZULKARNAIN MUIN

C165171003

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN

PEMBULUH DARAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

TESIS

**HUBUNGAN D-DIMER DAN BIOMARKER BERBASIS D-DIMER
DENGAN MORTALITAS PADA PENDERITA *CONGESTIVE
HEART FAILURE* DENGAN COVID-19 DI RUMAH SAKIT
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh :

ZULKARNAIN MUIN

Nomor Pokok : C165171003

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian Akhir
pada tanggal 29 Maret 2022


dan dinyatakan telah memenuhi syarat

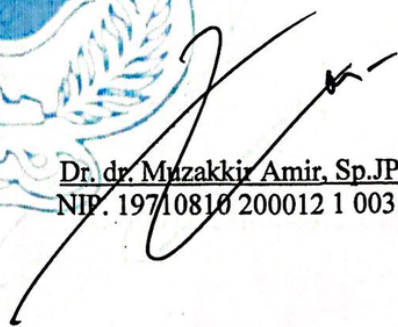
Menyetujui

Komisi Penasihat,

Pembimbing Utama

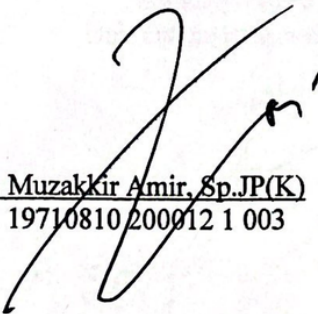
Pembimbing Pendamping



Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)
NIP. 19500329 197612 1 001


Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K)
NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,


Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K)
NIP. 19710810 200012 1 003


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp. GK, FINASIM
NIP. 19680530 199603 2 001



TESIS

**HUBUNGAN D-DIMER DAN BIOMARKER BERBASIS D-DIMER
DENGAN MORTALITAS PADA PENDERITA *CONGESTIVE
HEART FAILURE* DENGAN COVID-19 DI RUMAH SAKIT
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh :

ZULKARNAIN MUIN

Nomor Pokok : C165171003

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian Akhir

pada tanggal 29 Maret 2022

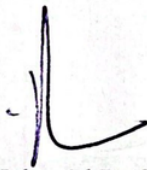
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

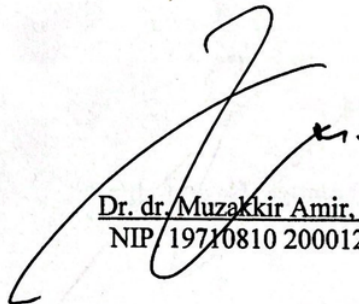
Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP
(K)

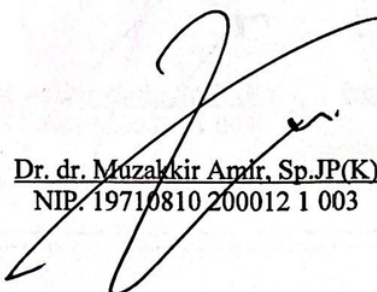
NIP. 19500329 197612 1 001



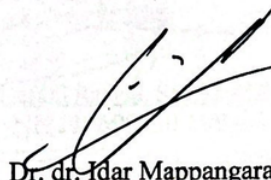
Dr. dr. Muzakir Amir, Sp.JP(K)
NIP/19710810 200012 1 003

Ketua Program Studi Jantung dan
Pembuluh Darah,
Universitas Hasanuddin

Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular,
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Muzakir Amir, Sp.JP(K)
NIP. 19710810 200012 1 003



Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP(K)
NIP. 19660721 199603 1 004

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Zulkarnain Muin

Nomor Induk Mahasiswa : C165171003

Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa keseluruhan karya akhir ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 29 Maret 2022

Yang menyatakan,



Zulkarnain Muin

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

Tanggal 29 Maret 2022

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

No.1985/UN4.6.1/KEP/2022, tanggal 21 Maret 2022

Ketua : Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K).

Anggota : 1. Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)
2. Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD-KKV
3. Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
4. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K)
5. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan Kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan Karunia-Nya, serta salam kita untuk junjungan Nabi Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul “Hubungan D-dimer dan Biomarker Berbasis D-Dimer dengan Mortalitas Pada Penderita *Congestive Heart Failure* dengan COVID-19 di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar”. Tesis ini disusun untuk melengkapi persyaratan penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis pada Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis berharap tesis ini dapat menambah wawasan dan pengetahuan bagi pembaca. Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, maka penulisan tesis ini tidak dapat diselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D**, Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
4. **Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K)** sebagai pembimbing utama atas kesediaannya membimbing dengan penuh perhatian dan kesabaran sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, serta atas kesediaan beliau untuk mendidik, membimbing, dan

memberi nasihat yang sangat berharga kepada penulis selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.

5. **Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)** sebagai pembimbing kedua dan juga sebagai Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang selalu memberikan dukungan penuh, motivasi, dan ilmu yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian tesis dan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
6. **Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD-KKV** sebagai pembimbing ketiga yang telah banyak memberikan bimbingan baik selama penyusunan tesis ini dan juga selama proses pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
7. **Dr. dr. Irawaty Dhajaruddin, Sp.P (K)** sebagai pembimbing keempat yang telah banyak memberikan bimbingan dan waktu untuk membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
8. **dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK (K)** sebagai pembimbing kelima yang telah banyak memberikan bimbingan dan waktu untuk membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
9. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM** sebagai pembimbing metodologi penelitian yang senantiasa menyempatkan waktu untuk membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
10. **Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP (K)** sebagai Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Universitas Hasanuddin dan sebagai Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, nasihat, dan dukungannya selama saya menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
11. Para Penguji, seluruh Guru Besar, Konsultan, dan Staf Pengajar Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar: **Prof. dr. Junus Alkatiri, SpPD-KKV, SpJP (K), Prof. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K),**

Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K), dr. Julius Patimang, SpA, SpJP (K), dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV, dr. Muh. Nuralim Mallapasi, Sp.B, Sp.BTKV, dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K), dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP, dr. Zaenab Djafar, Sp.PD, Sp.JP, M.Kes, dr. Andi Alief Utama Armyn, M.Kes, Sp.JP (K), dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K), dr. Az Hafid Nashar, SpJP (K) yang senantiasa penuh kesabaran dan keikhlasan memberikan ilmu, wawasan, pengalaman, bimbingan serta motivasi bagi penulis selama menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.

12. Direktur Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu dan menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
13. Para pegawai Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: **Ibu Ida, Kak Hikmah, Kak Bara, Kak Rahmat, Kak Enal, Kak Wiwi**, paramedis, *cleaning service*, *security*, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
14. Teman-teman Angkatan **Ranger Kuning Juli 2017**: **dr. Andi Renata Bastario, dr. Levina Tri Ratana, dr. La Ode Muhammadin, dr. Fidya Mayastri, dr. Lia Susanti, dan dr. Dervin Ariansyah** untuk menjadi bagian dari pengalaman hidup saya yang paling berharga. Terimakasih atas dukungan teman – teman dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
15. Seluruh teman sejawat PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar: mulai dari senior hingga teman-teman junior yang telah banyak memberikan kontribusi selama proses pendidikan ini. Terima kasih atas bantuan, kebersamaan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada **dr. Levina Tri Ratana** terimakasih atas segala bantuan yang telah diberikan dalam penyelesaian tesis ini.

Teman-teman perawat, tenaga administrasi dan staf Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah dan teman-teman semua yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu, terima kasih telah banyak membantu penulis dalam menjalani pendidikan.

Terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada kedua orang tua saya: Ayahanda Ir. H. Abdul Muin Kalu dan Ibunda dr. Hj. Nurmin Baso Madandan, M.Kes Sp.Rad, Istri saya dr. Siti Aisyah Hamzakir Putri, putri saya Azkayra Ayesha Zulkarnain, serta saudara saya dr. Zulyudisiawan Muin yang dengan tanpa henti terus percaya, mendukung dan menguatkan perjuangan saya dalam menjalani pendidikan. Tanpa kalian penulis tidak akan mampu menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah kalian berikan.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, serta memohon maaf atas segala kekurangan dari tesis ini.

Makassar, 29 Maret 2022

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Zul' followed by a stylized 'A' and a horizontal line.

Zulkarnain Muin

ABSTRAK

Zulkarnain Muin: Hubungan D-dimer dan Biomarker Berbasis D-Dimer Dengan Mortalitas Pada Penderita *Congestive Heart Failure* dengan COVID-19 di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar (Dibimbing oleh: Peter kabo, Muzakkir Amir, Khalid Saleh, Irawaty Djaharuddin, Asvin Nurulita, Andi Alfian Zainuddin)

Latar Belakang: COVID-19 pertama kali teridentifikasi pada Desember 2019 di Wuhan, dan saat ini telah menjadi pandemi dan menjadi masalah di seluruh dunia. COVID-19 telah menyebabkan angka kematian yang signifikan dengan angka infeksi yang terus meningkat secara eksponensial. Penyakit ini awalnya dikenali menyebabkan *severe acute respiratory syndrome* (SARS) dengan manifestasi terminal gagal nafas. Namun, observasi lebih lanjut pada beberapa pasien menunjukkan adanya progresi ke arah gangguan sistemik dan *multi-organ failure*. Kadar D-dimer pada pasien COVID-19 pada beberapa penelitian yang ada sebelumnya diketahui berkorelasi positif dengan derajat severitas infeksi COVID-19. D-dimer adalah *fibrin degradation product* atau fragmen protein kecil yang terdapat disirkulasi perifer setelah fibrin didegradasi oleh *plasminogen activators*. Meningkatnya D-dimer pada sirkulasi mendukung adanya trombus dan berkorelasi secara langsung dengan jumlah fibrin yang mengalami lisis, tetapi tidak menunjukkan tempat trombus secara langsung. D-Dimer diketahui merupakan salah satu indikator yang paling sensitif terhadap koagulopati pada penyakit lain. Gagal Jantung atau *congestive heart failure* sendiri merupakan salah satu penyakit dengan prevalensi yang tinggi pada penyakit kardiovaskular dengan angka kematian yang cukup tinggi pada kondisi tahap akhir atau *end-stage*. Sehingga kami berhipotesis bahwa Terdapat hubungan antara D-dimer dan biomarker berbasis D-Dimer dengan mortalitas pada penderita *congestive heart failure* dengan COVID-19.

Metode: Kami melakukan skrining terhadap pasien *congestive heart failure* dengan COVID-19 terkonfirmasi, yang dirawat di rumah sakit Wahidin sudirohusodo Makassar Setelah melalui proses skrining, terkumpul 130 subjek yang memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan data karakteristik dasar pasien, pemeriksaan laboratorium (mulai dari parameter eritrosit, parameter leukosit, parameter koagulasi, biomarka inflamasi, serta tes fungsi ginjal) diambil melalui data rekam medis pasien saat dirawat inap. Dari data tersebut tadi akan dibagi menjadi 2 kelompok, *survivor* dan *non-survivor*. Analisa ROC curve dilakukan untuk tiap parameter yang signifikan dalam menentukan nilai ambang batas dari tiap parameter. Dilakukan *survival-analysis* dengan menggunakan kurva Kaplan Meier untuk menilai predictor mortalitas pasien selama dirawat di rumah sakit.

Hasil: Analisis *Independent T-Test* menunjukkan terdapat korelasi antara D-dimer ($p < 0.001$), dan rasio D-dimer/absolut limfosit ($p < 0.001$), pada kelompok *non-survivor*. Pada analisis ROC ditemukan bahwa D-dimer dapat menjadi prediktor mortalitas yang cukup baik dengan sensitivitas 72% dan spesifisitas 78% pada nilai *cut-off* D-dimer 2.88 mg/L. Selain itu pada analisa ROC juga didapatkan bahwa rasio D-dimer/absolut limfosit juga dapat menjadi prediktor mortalitas yang baik dengan sensitivitas 72% dan spesifisitas 98% pada nilai *cut-off* rasio D-dimer/absolut limfosit 5.06.

Kesimpulan: Parameter D-dimer dan rasio D-dimer/absolut limfosit dapat dengan baik menjadi prediktor mortalitas pada pasien *congestive heart failure* yang terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di rumah sakit Wahidin sudirohusodo Makassar.

ABSTRACT

Zulkarnain Muin: Association of D-dimer and D-Dimer-Based Biomarkers with Mortality in Congestive Heart Failure Patients and COVID-19 at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar (Supervised by: Peter kabo, Muzakkir Amir, Khalid Saleh, Irawaty Djaharuddin, Asvin Nurulita, Andi Alfian Zainuddin)

Background: COVID-19 was first identified in December 2019 in Wuhan, and now it has become a pandemic and has become a worldwide problem. COVID-19 has caused a significant death toll with infection rates continuing to increase exponentially. The disease was initially recognized as causing severe acute respiratory syndrome (SARS) with terminal manifestations of respiratory failure. However, further observation in some patients showed a progression towards systemic disorders and multi-organ failure. D-dimer levels in COVID-19 patients in several previous studies were found to be positively correlated with the severity of COVID-19 infection. D-dimers are fibrin degradation products or small protein fragments present in the peripheral circulation after fibrin has been degraded by plasminogen activators. Increased circulating D-dimer supports the presence of a thrombus and correlates directly with the amount of fibrin lysed, but does not indicate the site of the thrombus directly. D-Dimer is known to be one of the most sensitive indicators of coagulopathy in other diseases. Heart failure or congestive heart failure itself is a disease with a high prevalence of cardiovascular disease with a fairly high mortality rate in end-stage conditions. Thus, we hypothesized that there is a relationship between D-dimer and D-Dimer-based biomarkers and mortality in patients with congestive heart failure with COVID-19.

Methods: We screened congestive heart failure patients with confirmed COVID-19, who were being treated at the Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar. After going through the screening process, 130 subjects were collected who met the inclusion criteria. Data collection on the patient's basic characteristics, laboratory examinations (starting from erythrocyte parameters, leukocyte parameters, coagulation parameters, inflammatory biomarkers, and kidney function tests) were taken through the patient's medical record data while hospitalized. From this data, it will be divided into 2 groups, survivors and non-survivors. ROC curve analysis was performed for each significant parameter in determining the threshold value of each parameter. A survival-analysis was performed using the Kaplan Meier curve to assess predictors of patient mortality during hospitalization.

Results: Independent T-Test analysis showed that there was a correlation between D-dimer ($p < 0.001$), and D-dimer/absolute lymphocyte ratio ($p < 0.001$), in the non-survivor group. The ROC analysis found that D-dimer can be a fairly good predictor of mortality with a sensitivity of 72% and specificity of 78% at the cut-off value of D-dimer 2.88 mg/L. In addition, the ROC analysis also found that the D-dimer/absolute lymphocyte ratio can also be a good predictor of mortality with a sensitivity of 72% and a specificity of 98% at the cut-off value of the D-dimer/absolute lymphocyte ratio of 5.06.

Conclusion: D-dimer and D-dimer/absolute lymphocyte ratio parameters can be good predictors of mortality in congestive heart failure patients with confirmed COVID-19 who are being treated at the Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar.

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	2
DAFTAR GAMBAR	4
DAFTAR TABEL	5
DAFTAR GRAFIK	6
BAB I PENDAHULUAN	7
1.1. Latar Belakang Masalah	7
1.2. Rumusan Masalah.....	9
1.3. Tujuan Penelitian	10
1.4. Hipotesis Penelitian	10
1.5. Manfaat Penelitian.....	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1. Epidemiologi COVID-19	12
2.2. Virologi SARS-CoV2.....	14
2.3. Transmisi Virus SARS-CoV2.....	16
2.4. <i>CORONAVIRUS DISEASE-19</i> (COVID-19).....	17
2.5. Koagulopati pada COVID-19	27
2.5.1 Hipotesis mengenai Mekanisme Koagulopati COVID-19.....	29
2.6. Komplikasi Kardiovaskular pada COVID-19	31
BAB III KERANGKA TEORI	34
3.1. Kerangka Teori	34
3.2. Kerangka Konsep	35
BAB IV METODE PENELITIAN	36
4.1. Rancangan Penelitian	36
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	36
4.3. Populasi Penelitian	36
4.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	36
4.5. Perkiraan Jumlah Sampel	37
4.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	37
4.6.1. Kriteria Inklusi.....	37
4.6.2. Kriteria Eksklusi.....	37
4.7. Ijin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	38
4.8. Alur Penelitian.....	38
4.9. Cara Kerja.....	38
4.9.1. Subjek Penelitian	38
4.9.2. Cara Penelitian.....	38
4.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	39
4.10.1. Definisi Operasional.....	39
4.10.2 Kriteria Objektif.....	43
4.11. Pengolahan dan Analisis Data.....	44
BAB V HASIL PENELITIAN	45
5.1. Karakteristik Dasar Sampel	45
5.2. Hasil Analisis D-dimer sebagai Prediktor Kematian pada Populasi dengan Menggunakan kurva <i>Reciever Operating Curve</i>	51
5.3. <i>Survival Analysis</i> pada D-dimer Sebagai Prediktor Mortalitas	55
BAB 6 PEMBAHASAN	60
6.1. Biomarker Inflamasi dan Hiperkoagulabilitas	63

BAB 7 KESIMPULAN.....	67
7.1. Kesimpulan	67
7.2. Limitasi	67
7.3. Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 <i>Coronavirus</i> dan struktur penyusunnya (Shereen et al., 2020).....	15
Gambar 2.2 Manifestasi klinis COVID-19 pada manusia (Rothan et al., 2020)	21
Gambar 2.3 Gambaran radiologis COVID-19 pada pemeriksaan X-Ray dan CT scan (El-Homsi et al., 2020).....	27
Gambar 2.4 D-dimer adalah fibrin degradation product atau fragmen protein kecil yang terdapat di sirkulasi perifer setelah fibrin didegradasi oleh plasminogen activators. Nama ini diturunkan dari fragmen D dari protein fibrin yang berikatan kovalendengan faktor XIII. Meningkatnya D-dimer pada sirkulasi mendukung adanya trombus dan berkorelasi secara langsung dengan jumlah fibrin yang mengalami lisis, tetapi tidak menunjukkan tempat trombus secara langsung. Fibrin degradation products, termasuk D-dimer, menyebabkan aktivasi platelet. Terdapat korelasi langsung antara massa FDP dengan derajat aktivasi platelet. Platelet glycoprotein VI, mengikat kolagen, fragmen D fibrin, dan D-dimer, menyebabkan agregasi platelet pada tempat pembentukan fibrin. Selain itu, platelet GP VI dapat menjadi reseptor bagi fibrin terpolimerisasi yang meningkatkan pembentukan trombin dan merekrut lebih banyak platelet ke tempat trombus. (Becker, 2020)	29
Gambar 2.5 Mekanisme aktivasi kaskade koagulasi pada COVID-19.	30
Gambar 2.6 Triad Virchow pada koagulopati akibat COVID-19(Becker, 2020)	31
Gambar 2.7 Tingkat populasi yang berbeda dari infeksi, dan tingkat kematian kasus yang berbeda, di berbagai wilayah dan negara. Respons inflamasi, peningkatan usia, dan status tirah baring lama, yang lebih sering diamati pada penyakit COVID-19 yang berat, mungkin berkontribusi pada trombosis dan hasil yang merugikan. (Bikdeli et al.,2020).....	31
Gambar 2.8 Spektrum klinis ACoVCS (Hendren et al, 2020).....	33

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi pasien COVID-19 berdasarkan tingkat keparahan penyakit (Sugihantono et al., 2020).....	22
Tabel 5.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	45
Tabel 5.2 Karakteristik Parameter Laboratorium Subjek Penelitian saat Admisi	47
Tabel 5.3. <i>Area under the curve</i> (AUC) dan nilai p pada parameter D-dimer	52
Tabel 5.4. Perbandingan <i>Area under the curve</i> (AUC) dan nilai p pada rasio berbasis D-dimer.....	54
Tabel 5.5 Hasil <i>survival analysis</i> pada parameter D-dimer	56
Tabel 5.6 Hasil <i>survival analysis</i> pada parameter D-dimer:Limfosit absolut	58
Tabel 5.7 Hasil <i>survival analysis</i> pada parameter D-dimer:RDW	59

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1. <i>Receiver Operating Curve</i> dari D-dimer pada subjek penelitian	52
Grafik 5.2. <i>Receiver Operating Curve</i> dari rasio berbasis D-dimer pada subjek penelitian.....	53
Grafik 5.3. Kurva Kaplan Meier yang menunjukkan perbedaan rerata kesintasan pada pasien dengan nilai D-dimer ≤ 2.88 dengan > 2.88	56
Grafik 5.4. Kurva Kaplan Meier yang menunjukkan perbedaan rerata kesintasan pada pasien dengan nilai rasio D-dimer/Limfosit absolut ≤ 5.06 dengan > 5.06	57
Grafik 5.5. Kurva Kaplan Meier yang menunjukkan perbedaan kesintasan pada pasien dengan nilai rasio D-dimer/RDW ≤ 0.227 dan > 0.227	59

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

COVID-19 pertama kali teridentifikasi pada Desember 2019 di Wuhan, Cina dan saat ini telah menjadi pandemi yang menjadi masalah di seluruh dunia. Pada 11 Maret 2020, WHO telah secara formal mengumumkan COVID-19 sebagai sebuah pandemi, dan COVID-19 telah menyebabkan angka kematian yang signifikan dengan angka infeksi yang terus meningkat secara eksponensial. Penyakit ini awalnya dikenali menyebabkan *severe acute respiratory syndrome* (SARS) dengan manifestasi terminal gagal nafas. (Jin et al., 2020, Lu et al., 2020) Namun, observasi lebih lanjut pada beberapa pasien menunjukkan adanya progresi ke arah gangguan sistemik dan *multi-organ failure*. COVID-19 telah menimbulkan berbagai spektrum fenotipe yang luas. (Karimzade et al., 2020)

Sebuah serial kasus oleh Oxley et al melaporkan kejadian *stroke* iskemia pada 5 pasien COVID-19 berusia kurang dari 50 tahun, dengan pasien termuda berusia 33 tahun. (Oxley et al., 2020) Hal ini mengarah ke kecurigaan status hiperkoagulabilitas pada pasien dengan COVID-19. (Becker, 2020) Klok et al mengevaluasi kejadian trombosis vena dan arteri, termasuk trombosis vena dalam, emboli paru, stroke iskemik, infark miokardium, dan trombosis arteri sistemik lainnya pada 184 pasien dengan pneumonia COVID-19 yang dirawat di ICU dan menemukan insidensi even trombotik komposit sebesar 31%. (Klok et al., 2020) Tang et al melaporkan hasil parameter koagulasi abnormal dan prognosis buruk pada 183 pasien dengan pneumonia COVID 19. Pasien yang tidak bertahan hidup memiliki nilai D-dimer yang lebih tinggi, dan PT dan APTT yang memanjang. (Tang et al., 2020) Huang et al menunjukkan kadar D-

dimer saat admisi lebih tinggi pada pasien yang membutuhkan support critical care dibandingkan pasien yang tidak. Beberapa studi lainnya menunjukkan bahwa munculnya koagulopati pada pasien dengan COVID-19 merupakan prediktor prognostik buruk pada pasien. (Huang et al.,2020)

Kadar D-dimer pada pasien COVID-19 diketahui berkorelasi positif dengan derajat severitas infeksi COVID-19.(Tang et al., 2020, Huang et al., 2020) D-dimer adalah *fibrin degradation product* atau fragmen protein kecil yang terdapat di sirkulasi perifer setelah fibrin didegradasi oleh *plasminogen activators*. Meningkatnya D-dimer pada sirkulasi mendukung adanya trombus dan berkorelasi secara langsung dengan jumlah fibrin yang mengalami lisis, tetapi tidak menunjukkan tempat trombus secara langsung. *Fibrin degradation products*, termasuk D-dimer, dapat menyebabkan aktivasi platelet. Terdapat korelasi langsung antara massa FDP dengan derajat aktivasi platelet. Lebih lanjut lagi, pada COVID-19, terjadi kerusakan pada endotelium akibat badai sitokin. Kerusakan endothelium menyebabkan overaktivasi, agregasi, dan retensi platelet. (Becker, 2020, Salamanna et al., 2020)

D-Dimer diketahui merupakan salah satu indikator yang paling sensitif terhadap koagulopati pada penyakit lain. (Iba et al., 2020) Penelitian Guan dkk menemukan bahwa hanya 36,2% pasien COVID-19 yang mengalami peningkatan kadar D-Dimer pada saat awal masuk rumah sakit, dan 60% diantaranya adalah pasien sakit berat.(Guan et al., 2020) Telah banyak laporan penelitian terkait korelasi dari D-Dimer terkait dengan severitas atau tingkat keparahan dari COVID-19. Seperti yang dikemukakan oleh Han dkk pada tahun 2020 mereka melaporkan pasien COVID-19 yang masuk dengan severitas berat berbanding tidak berat dapat dilihat dari kada D-Dimer nya yaitu 19.1 vs 2.1. (Han.,2020) Selain itu terdapat pula penelitian yang mengemukakan pasien

COVID-19 yang meninggal dan yang hidup terdapat perbedaan kadar *cut-off* nilai D-Dimernya dimana jika nilai D-Dimer > 5.2 angka kematiannya lebih tinggi jika dibandingkan dengan kadar D-Dimer yang lebih rendah. (Zhou et al.,2020). Hal ini yang menjadi suatu pertanyaan bagi kita bahwa berbeda daerah ternyata ada perbedaan pada nilai *cut-off* D-Dimernya dalam menentukan severitas dari COVID-19, meskipun dari semua penelitian jelas mengatakan bahwa jika D-Dimer meningkat jelas akan meningkatkan severitas dari COVID-19 itu sendiri.

Pada bulan Juni 2020, *American Heart Association* mendeskripsikan komplikasi kardiovaskular spesifik pada COVID-19 sebagai *acute coronavirus cardiovascular syndrome* (ACoVCS). ACoVCS mencakup sindroma koroner akut, *acute myocardial injury* tanpa obstruksi koroner, aritmia, gagal jantung, syok kardiogenik, efusi perikardium, dan koagulopati dengan komplikasi tromboemboli pada pasien dengan COVID-19. Karakteristik klinis dan gambaran parameter reologi pada pasien COVID-19 dengan komplikasi ACoVCS masih belum banyak diteliti. Hal ini menjadi dasar pemikiran peneliti bahwa D-Dimer dapat berperan sebagai prediktor severitas infeksi COVID-19, dapat membuat koagulopati COVID-19 dapat dikenali lebih dini.

1.2 Rumusan Masalah

“Bagaimana hubungan D-dimer dan biomarker berbasis D-Dimer sebagai prediktor mortalitas pada penderita *congestive heart failure* dengan COVID-19 yang dirawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?”

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui peranan D-dimer dan biomarker berbasis D-Dimer sebagai prediktor mortalitas pada penderita *congestive heart failure* dengan COVID-19 di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar

2. Tujuan Khusus

- Mengetahui karakteristik dan hubungan D-Dimer pada pasien *congestive heart failure* dengan COVID-19 di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- Mengetahui karakteristik dan hubungan biomarker berbasis D-Dimer dengan mortalitas pada penderita *congestive heart failure* dengan COVID-19 di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara D-dimer dan biomarker berbasis D-Dimer dengan mortalitas pada penderita *congestive heart failure* dengan COVID-19.

1.5 Manfaat Penelitian

- *Pengembangan ilmu pengetahuan*
Penelitian ini menjadi salah satu sumber referensi dalam memperluas pengetahuan mengenai utilisasi parameter hematologi dalam memprediksi mortalitas penderita *congestive heart failure* dengan COVID-19.
- *Komponen dalam usaha penurunan angka mortalitas dan morbiditas COVID-19*

Penelitian ini dapat memberikan hasil yang membantu dalam proses

penatalaksanaan pasien *congestive heart failure* dengan COVID-19. Dimana dengan parameter biomarker berbasis D-Dimer tersebut diharapkan dapat menjadi *screening* awal para dokter dalam menangani pasien *congestive heart failure* dengan COVID-19. Hal ini kemudian diharapkan dapat menambah efektivitas strategi dalam tatalaksana COVID-19 dan menurunkan angka mortalitas akibat COVID-19.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Epidemiologi COVID-19

Kemunculan suatu kelompok penderita pneumonia berat dengan etiologi yang tidak diketahui di kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada akhir tahun 2019 merupakan awal pandemi *coronavirus disease-19* (COVID-19). Salah satu jenis novel coronavirus dengan istilah *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) telah diisolasi dari sampel saluran nafas bagian bawah penderita pneumonia berat dan dikonfirmasi sebagai agen penyebab. Penyakit infeksi dengan SARS-CoV-2 sebagai penyebab diberi istilah sebagai *coronavirus disease-19* (COVID-19) oleh *World Health Organization* (WHO). COVID-19 menyebar dengan cepat. Beberapa saat setelah kemunculan COVID-19 di Wuhan, COVID-19 menyebar dengan cepat ke 114 negara dan menyebabkan kematian sebanyak 4.000 jiwa hingga awal bulan Maret 2020. WHO mencetuskan COVID-19 sebagai pandemik pada 11 Maret 2020.(WHO, 2020) Kemunculan COVID-19 telah menambah penyakit infeksi pada saluran pernafasan yang disebabkan oleh *novel coronavirus* selama 2 dekade terakhir, termasuk *severe acute respiratory syndrome* (SARS) pada tahun 2002-2003 dengan etiologi SARS-CoV dan *Middle East respiratory syndrome* (MERS) dengan etiologi *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS CoV).(Jin et al., 2020) Data terbaru mencatat bahwa kasus COVID-19 telah mencapai angka 28.343.754 dan menyebabkan 914.123 kematian di seluruh dunia. Angka tersebut diperkirakan akan terus bertambah.(WHO, 2020) Total *case-fatality rate* diperkirakan mencapai 4,5%. Beberapa negara seperti Italia, Spanyol, Amerika Serikat, Jerman, Iran, dan Prancis mengalami peningkatan kasus terbanyak.

Negara dengan kasus terbanyak di seluruh dunia meliputi Cina (24,6%), Italia (17,8%), Amerika Serikat (9,5%), Spanyol (8,6%), dan Jerman (7,5%). Beberapa negara tercatat sebagai penyumbang rasio total kematian tertinggi antara lain Italia (9,3%), Iran (7,8%), dan Spanyol (6,0%). (Jin et al., 2020, Lu et al., 2020)

Pandemi COVID-19 telah menimbulkan berbagai macam fenotip. Spektrum COVID-19 sangat luas, mulai dari tanpa gejala, gejala minor, gejala tidak spesifik seperti demam, batuk kering dan diare, pneumonia ringan disertai dispnea ringan, hingga pneumonia berat disertai dispnea berat, takipnea, dan gangguan pertukaran gas. Penderita COVID-19 memunculkan berbagai macam gejala, mulai dari gejala pada organ spesifik maupun gejala sistemik. Beberapa gejala khusus telah diidentifikasi sebagai infeksi beberapa jenis virus, termasuk SARS-CoV-2. Berbagai laporan klinis, temuan pada saat otopsi, penelitian in-vitro dan penelitian ex-vivo telah dilakukan untuk meneliti mekanisme penyakit, tanda dan gejala, serta alur tatalaksana pada penderita COVID-19. Namun beberapa penemuan masih menimbulkan pertanyaan bagi para peneliti. (Karimzade et al., 2020)

Diantara berbagai temuan pada penderita COVID-19, komplikasi yang mengejutkan dari COVID-19 adalah oklusi arteri mayor dengan stroke iskemia pada pasien berusia <50 tahun. Pasien termuda dilaporkan oleh Oxley et al berusia 33 tahun. (Oxley et al., 2020) Hal ini menimbulkan kecurigaan para peneliti ke arah kecenderungan thrombosis pada pasien dengan COVID-19.(Becker, 2020) Salah satu temuan penting dan masih dalam tahap investigasi adalah mekanisme koagulopati sistemik dan *acquired thrombophilia* pada penderita COVID-19. Literatur terbaru menyatakan bahwa terdapat hubungan antara COVID-19 dan koagulopati, terutama dari segi tingkat keparahan penyakit. Hal ini dibuktikan dengan peningkatan penanda

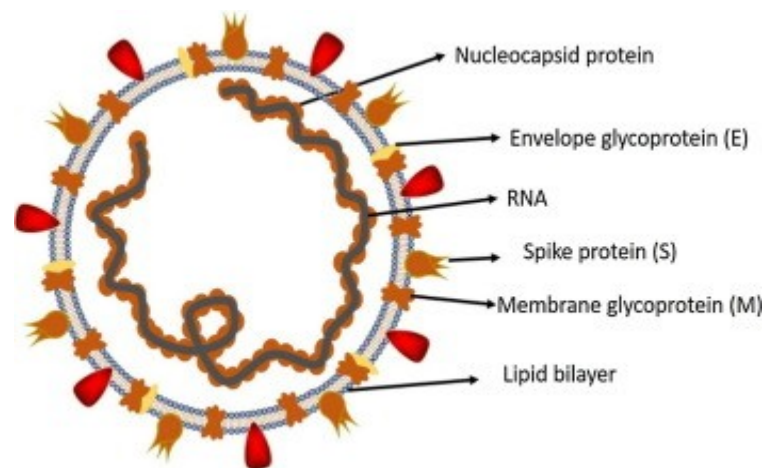
koagulopati seperti pemanjangan *prothrombin time* (PT), peningkatan *fibrinogen degradation products* (FDP), penurunan jumlah platelet, dan peningkatan D-dimer. Mekanisme COVID-19 sebagai salah satu penyebab koagulopati masih belum diketahui sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut. (Karimzade et al., 2020)

2.2. Virologi SARS-CoV-2

Etiologi COVID-19 adalah SARS-CoV-2 yang termasuk dalam golongan *coronavirus*. *Coronavirus* merupakan virus yang memiliki *ribonucleic acid* (RNA) rantai tunggal dengan ukuran diameter 80-220 nm. Bagian *envelope* virus memiliki struktur seperti duri dengan ukuran 20 nm. Struktur tersebut memberikan gambaran seperti gambaran *corona* pada matahari jika dilihat menggunakan mikroskop elektron. Virus ini memiliki genom terbesar diantara virus RNA lain. *Coronavirus* merupakan virus dari subfamili *coronavirinae*, famili *coronaviridae*, dan ordo *nidovirales*. Subfamili tersebut terbagi dalam empat genera, yaitu *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus*, dan *deltacoronavirus*. Diantara beberapa tipe *coronavirus*, terdapat enam tipe *coronavirus* dengan potensi menyebabkan penyakit pada manusia, empat diantaranya merupakan penyebab penyakit endemik pada manusia. (Park et al., 2020)

Coronavirus terdiri dari sejumlah komponen penyusun virus. Komponen tersebut dimulai dari *nucleoprotein* (N), *viral envelope* (E), protein matriks (M), dan protein struktural (S). *Nucleoprotein* (N) merupakan komponen pembungkus RNA sehingga menjadi suatu struktur melengkung dan berbentuk tubular yang disebut *nucleocapsid*. Struktur *nucleocapsid* kemudian dibungkus oleh *viral envelope*. Protein matriks menempel di sepanjang struktur *envelope* tersebut. Selain protein matriks,

protein struktural juga terdapat di sekeliling *viral envelope*. Protein struktural memberikan bentuk “*spike*” pada permukaan virus. Protein struktural merupakan target antibodi pada proses neutralisasi. *Coronavirus* memiliki lima jenis gen esensial untuk transkripsi keempat protein penyusun virus serta replikasinya. Selain beberapa komponen tersebut, beberapa *betacoronavirus* memiliki hemagglutinin esterase. (Park et al., 2020) Gambaran ilustrasi struktur *coronavirus* dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 2.1 Coronavirus dan struktur penyusunnya (Shereen et al., 2020)

Istilah COVID-19 pertama kali disebutkan oleh WHO, sementara *International Committee on Taxonomy of Virus* (ICTV) memberikan nama *novel coronavirus* sebagai *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2). (Jin et al., 2020) Genom SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 merupakan *betacoronavirus* yang berbeda dengan SARS-CoV lain. Rantai nukleotida pada SARS-CoV-2 memiliki kesamaan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV sebesar 79,0% dan 51,8% secara berturut-turut. Selain kedua jenis virus tersebut, SARS-CoV-2 juga diketahui memiliki ciri-ciri identik dengan *SARS-like coronavirus* pada kelelawar (*bat-SL-CoVZC45*) sebesar 87,6%-89%. Perhitungan tersebut dilakukan berdasarkan analisis *phylogenetic*. (Jin et al., 2020)

Berdasarkan penelitian terhadap genom virus, kelelawar dianggap sebagai inang bagi SARS-CoV-2, walaupun inang perantara SARS-CoV-2 belum diketahui. Beberapa data menunjang hipotesis bahwa SARS-CoV-2 merupakan hasil evolusi *coronavirus* pada kelelawar, sementara itu hipotesis lain menyatakan bahwa beberapa mamalia berperan sebagai inang perantara. Pada MERS-CoV, inang utama MERS-CoV adalah unta, tetapi virus tersebut juga diduga merupakan evolusi dari *coronavirus* pada kelelawar. (Park et al., 2020)

SARS-CoV-2 memasuki sel inang melalui ikatan antara sel inang dengan protein S. Penelitian terbaru menyatakan bahwa SARS-CoV-2 mungkin berbagi reseptor serupa pada sel inang. Hal ini didasari oleh penemuan struktur reseptor identik pada dua tipe berbeda. SARS-CoV-2 dan SARS-CoV dapat berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2). Tipe lain seperti *human coronavirus NL63* (HCoV-NL63) juga dapat berikatan dengan ACE2, tetapi dengan aviditas lebih rendah. Tipe MERS-CoV tidak berikatan dengan ACE2, tetapi berikatan dengan *dipeptidyl peptidase-4*. SARS-CoV-2 pertama kali diisolasi melalui sampel *bronchoalveolar lavage*, selanjutnya RNA virus diketahui juga dapat dideteksi melalui apus nasofaring dan apus tenggorok. Selain itu, pengambilan sampel juga dapat diambil dari darah, feses, urin, dan air liur. (Park et al., 2020)

2.3. Transmisi Virus SARS-CoV2

Coronavirus disease 2019 diketahui berhubungan dengan pasar hewan di Kota Wuhan, sehingga diduga terjadi transmisi dari hewan ke manusia. (Li et al., 2020) Pada awal kemunculan COVID-19 di Wuhan, tidak ditemukan laporan kasus pada tenaga kesehatan sehingga transmisi SARS-CoV-2 dianggap tidak melalui manusia. (Park et

al., 2020) Namun, adanya kluster keluarga serta tenaga kesehatan yang terinfeksi menunjukkan bahwa penyakit ini menular antar manusia. (Chan et al., 2020) *Coronavirus* menular melalui droplet, kontak langsung, dan kontak tidak langsung. (Park et al., 2020) Penularan terjadi terutama melalui droplet (dalam jarak 1 meter) yang dihasilkan ketika pasien batuk atau bersin. Penularan juga dapat terjadi melalui *fomite* dikarenakan SARS-CoV-2 diduga dapat bertahan di permukaan benda sampai dengan 9 hari. (Kampf et al., 2020) Beberapa penelitian menyatakan kemungkinan penyebaran virus melalui aerosol. Beberapa prosedur medis dengan potensi memproduksi aerosol seperti nebulisasi atau intubasi diduga meningkatkan risiko transmisi virus. Namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hal ini. Risiko penularan tertinggi diperoleh di hari-hari pertama penyakit disebabkan oleh konsentrasi virus pada sekret yang tinggi. (Sugihantono et al., 2020) Penularan kasus dilaporkan juga dapat terjadi ketika fase presimtomatik. (Qian et al., 2020, Wei et al., 2020) Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimtomatik) memiliki risiko penularan yang rendah, tetapi masih ada kemungkinan untuk terjadi penularan. (Sugihantono et al., 2020) Sejak penelitian pada MERS-CoV menyatakan potensi penularan virus melalui fekal-oral, SARS-CoV-2 juga diperkirakan memiliki potensi untuk menular melalui fekal-oral. Studi pada wanita hamil yang terkonfirmasi COVID-19 menunjukkan bahwa tidak terdapat bukti adanya infeksi intrauterin akibat penularan secara vertikal dari ibu ke bayi. (Chen et al., 2020)

2.4. CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)

Penyakit ini pertama kali terjadi pada akhir Desember 2019, sekelompok pasien dirawat di rumah sakit dengan diagnosis awal pneumonia dengan etiologi yang belum

diketahui. Sejumlah penyakit yang memungkinkan telah disingkirkan, seperti SARS, MERS, flu burung, dan yang lainnya. (Bogoch et al., 2020) Berdasarkan hasil penyelidikan epidemiologi, kelompok pasien tersebut berhubungan dengan *seafood* dan pasar hewan di Kota Wuhan. (Bogoch et al., 2020, Lu et al., 2020) Kasus-kasus selanjutnya terus terjadi di Kota Wuhan dan menyebar ke beberapa kota di Cina serta negara lain. Pada tanggal 30 Januari 2020, tercatat 7734 kasus konfirmasi di Cina dan juga 90 kasus di beberapa negara lain. (Basetti et al., 2020) Pada tanggal 30 Januari 2020, WHO menetapkan COVID-19 sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) atau Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD). Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO sudah menetapkan COVID-19 sebagai pandemi. (Sugihantono et al., 2020)

Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020 sebanyak 2 kasus konfirmasi. Kasus meningkat dan menyebar dengan cepat di seluruh wilayah Indonesia. Pada tanggal 13 April 2020, telah dikeluarkan Keputusan Presiden Nomor 12 Tahun 2020 tentang Penetapan COVID-19 sebagai Bencana Nasional. (Sugihantono et al., 2020) Sampai dengan tanggal 29 Agustus 2020, Indonesia menempati urutan ke-23 kasus tertinggi COVID-19 dengan jumlah 169.195 kasus konfirmasi yang tersebar di 34 propinsi dengan 7.261 kasus meninggal, *case fatality rate* (CFR) sebesar 4,29%. (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2020)

Berikut merupakan kelompok pasien yang memiliki risiko lebih tinggi terinfeksi SARS-CoV-2: (Sugihantono et al., 2020, Chen et al., 2020)

1. Pasien lanjut usia, terutama laki-laki lanjut usia
2. Pasien dengan penyakit komorbid kronis seperti penyakit kardiovaskular, serebrovaskular, diabetes, dan kanker

3. Pasien dengan koinfeksi bakteri dan jamur

Sementara itu anak-anak memiliki risiko terinfeksi SARS-CoV-2 lebih kecil dibandingkan dewasa dengan gejala yang lebih ringan dan prognosis yang lebih baik. (Harapan et al., 2020)

Secara umum, protein *spike* SARS-CoV-2 terdiri dari 2 macam domain yaitu S1 dan S2. Protein S1 berperan dalam ikatan dengan reseptor, sedangkan protein S2 berperan dalam fusi membran sel. (Lu et al., 2020) Analisis struktural SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa virus tersebut berikatan dengan reseptor ACE2 untuk masuk ke dalam sel tubuh manusia. (Wan et al., 2020) Setelah berikatan dengan reseptornya, SARS-CoV-2 masuk ke tubuh manusia dan harus mengalahkan sistem imun non-spesifik. Mekanisme SARS-CoV-2 dalam melewati sistem imun non-spesifik belum diketahui secara rinci, tetapi diduga memiliki kemiripan dengan SARS-CoV. (Harapan et al., 2020) Sistem imun yang berperan dalam infeksi SARS-CoV adalah interferon (IFN) tipe 1 yang menginduksi ekspresi *IFN-stimulated genes* (ISGs) untuk menghambat replikasi virus. Dalam menghadapi hal tersebut, SARS-CoV mengkode setidaknya 8 protein viral antagonis yang dapat memodulasi induksi IFN dan sitokin serta menghindari efek dari ISGs. (Totura et al., 2012)

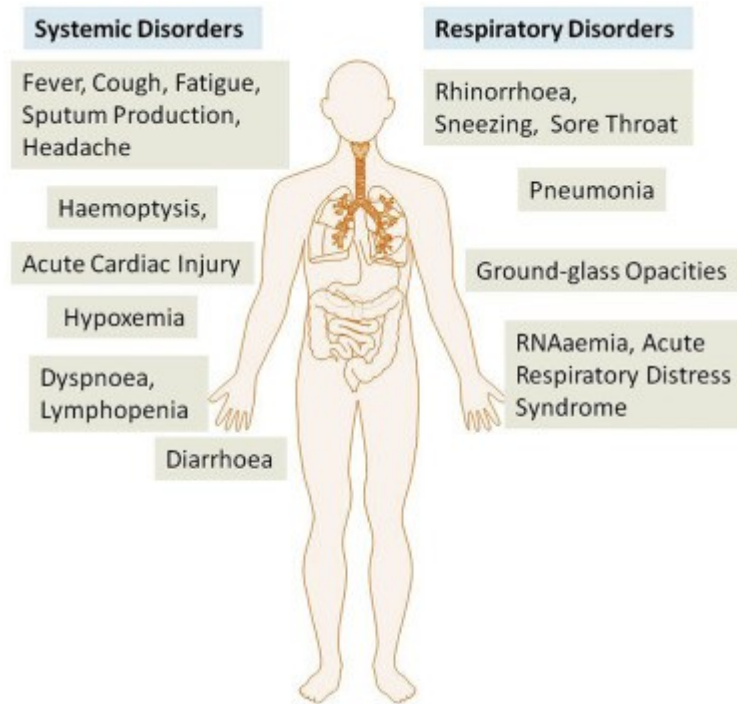
Respon sistem imun tubuh terhadap infeksi virus melalui inflamasi dan aktivitas selular antiviral merupakan hal yang penting untuk menghambat replikasi dan distribusi virus dalam tubuh. Namun, respon imun yang berlebihan disertai efek litik virus pada sel tubuh juga berperan dalam patogenesis. (Harapan et al., 2020) Pasien COVID-19 dapat mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan kerusakan paru yang ekstensif. Hal tersebut menandakan bahwa ACE2 merupakan *site of entry* SARS-

CoV-2 mengikat ACE2 banyak terdapat pada sel epitel bersilia sistem pernapasan dan sel alveolar tipe II. (Hamming et al., 2004)

Pasien SARS dan COVID-19 memiliki kesamaan pola respon inflamasi. Pada pasien SARS terdapat peningkatan sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12, IFN γ , IFN- γ -induced protein 10 (IP10), *macrophage inflammatory proteins* 1A (MIP1A), dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP1) yang berhubungan dengan inflamasi paru dan kerusakan paru yang berat. (Wong et al., 2020) Pasien COVID-19 dilaporkan memiliki sitokin proinflamasi yang lebih tinggi diantaranya IL-1 β , IL-2, IL-7, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *granulocyte colony-stimulating factor* (GCSF), dan MCP1 dibandingkan orang sehat. Pasien COVID-19 yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) memiliki GCSF, IP10, MCP1, dan TNF- α yang lebih tinggi dibandingkan pasien COVID-19 yang tidak dirawat di ICU. Hal tersebut mendukung kemungkinan bahwa *cytokine storm* merupakan penyebab keparahan penyakit. (Huang et al., 2020) Studi lebih lanjut masih diperlukan untuk mengetahui faktor virulensi SARS-CoV-2 serta respon sistem imun manusia yang berperan dalam patogenesis penyakit.

Masa inkubasi COVID-19 rata-rata selama 5,2 hari dengan masa inkubasi terpanjang selama 14 hari. (Li et al., 2020, Sugihantono et al., 2020) Manifestasi klinis SARS-CoV-2 mirip dengan SARS dengan gejala yang paling sering adalah demam, batuk kering, dispnea, nyeri dada, lemah badan, dan nyeri otot. (Huang et al., 2020, Wang et al., 2020, Zhu et al., 2020) Gejala lain yang jarang ditemukan adalah nyeri kepala, pusing, nyeri perut, diare, mual, dan muntah. (Huang et al., 2020, Wang et al., 2020) Diketahui sekitar 75% pasien mengalami pneumonia bilateral. (Chen et al., 2020) COVID-19 berbeda dengan SARS maupun MERS dimana pasien jarang menunjukkan

gejala infeksi saluran pernapasan atas seperti rinore, bersin, atau nyeri tenggorokan. Hal tersebut mungkin dikarenakan SARS-CoV-2 lebih dominan menginfeksi saluran pernapasan bawah. (Huang et al., 2020) Manifestasi klinis COVID-19 secara ringkas dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 2.2 Manifestasi klinis COVID-19 pada manusia (Rothan et al., 2020)

Pasien konfirmasi COVID-19 dibagi menjadi 2 yaitu simtomatik dan asimtomatik. Pasien konfirmasi simtomatik dibagi menjadi 4 berdasarkan tingkat keparahan penyakit, yaitu sakit ringan, sakit sedang, sakit berat, dan sakit kritis. (Sugihantono et al., 2020) Berikut merupakan penjelasan kriteria pasien konfirmasi COVID-19 berdasarkan manifestasi klinis yang dialami pasien.

Tabel 2.1 Klasifikasi pasien COVID-19 berdasarkan tingkat keparahan penyakit (Sugihantono et al., 2020)

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Tanpa Gejala (asimtomatik)	<i>Tidak ada gejala klinis</i>	Pasien tidak menunjukkan gejala apapun.
Sakit ringan	Sakit ringan tanpa komplikasi	Pasien dengan gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, nyeri otot. Perlu waspada pada usia lanjut dan <i>immunocompromised</i> karena gejala dan tanda tidak khas.
Sakit Sedang	Pneumonia ringan	Pasien Remaja atau Dewasa dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, dyspnea, napas cepat) dan tidak ada tanda pneumonia berat. Anak dengan pneumonia ringan mengalami batuk atau kesulitan bernapas + napas cepat: frekuensi napas: <2 bulan, ≥ 60 x/menit; 2–11 bulan, ≥ 50 x/menit; 1–5 tahun, ≥ 40 x/menit dan tidak ada tanda pneumonia berat.
Sakit Berat	Pneumonia berat / ISPA berat	Pasien remaja atau dewasa dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas >30 x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO ₂) $<90\%$ pada udara kamar. Pasien anak dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini: <ul style="list-style-type: none"> - sianosis sentral atau SpO₂ $<90\%$; - distress pernapasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat); - tanda pneumonia berat: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang. Tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea : <2 bulan, ≥ 60 x/menit; 2–11 bulan, ≥ 50 x/menit; 1–5 tahun, ≥ 40 x/menit; >5 tahun, ≥ 30 x/menit. Diagnosis ini berdasarkan klinis; pencitraan dada dapat membantu penegakan diagnosis dan dapat menyingkirkan komplikasi.

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Sakit Kritis	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	<p>Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu.</p> <p>Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultrasonografi paru): opasitas bilateral, efusi pluera yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul.</p> <p>Penyebab edema: gagal napas yang bukan akibat gagal jantung atau kelebihan cairan. Perlu pemeriksaan objektif (seperti ekokardiografi) untuk menyingkirkan bahwa penyebab edema bukan akibat hidrostatis jika tidak ditemukan faktor risiko.</p> <p>KRITERIA ARDS PADA DEWASA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARDS ringan: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (dengan PEEP atau <i>continuous positive airway pressure</i> (CPAP) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) • ARDS sedang: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) • ARDS berat: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) <p>Ketika PaO_2 tidak tersedia, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ mengindikasikan ARDS (termasuk pasien yang tidak diventilasi)</p>

Komplikasi yang dilaporkan akibat COVID-19 sampai saat ini diantaranya adalah hipoksemia, ARDS, aritmia, syok, *acute cardiac injury*, *acute kidney injury*, dan kematian. (Sugihantono et al., 2020, Chen et al., 2020, Huang et al., 2020) Studi deskriptif pada 99 pasien di Kota Wuhan menunjukkan bahwa 17% diantaranya mengalami ARDS, dan 11% diantara mereka mengalami kematian akibat gagal organ multipel. (Chen et al., 2020) COVID-19 juga diketahui dapat mengakibatkan komplikasi pada sistem hematologi dan neurologi. (Terpos et al., 2020, Filatov et al., 2020) Perubahan yang terjadi pada sistem hematologi diantaranya adalah limfopenia, peningkatan marker inflamasi, dan hiperkoagulabilitas. Hiperkoagulabilitas ini menyebabkan pasien COVID-19 memiliki risiko tinggi mengalami tromboemboli vena. (Terpos et al., 2020) COVID-19 juga dapat menyerang sistem neurologi yaitu dapat menyebabkan penurunan kesadaran dan ensefalopati akut. (Filatov et al., 2020)

Diagnosis COVID-19 ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis yang harus ditanyakan mencakup gejala seperti ada demam atau riwayat demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, sesak napas, malaise, sakit kepala, nyeri otot, serta ada tidaknya riwayat kontak erat dengan pasien konfirmasi COVID-19 dan atau riwayat perjalanan dalam 14 hari dari negara atau wilayah transmisi lokal. (Sugihantono et al., 2020) Pemeriksaan fisik ditujukan untuk mencari tanda klinis yang berhubungan dengan COVID-19 sesuai dengan tabel pada bagian manifestasi klinis. WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang diduga terinfeksi SARS-CoV-2. Metode yang dianjurkan adalah metode deteksi molekuler/*Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) seperti pemeriksaan *real-time reactive transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR).(WHO, 2020)

Definisi status klinis pasien COVID-19 menurut Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19 Revisi ke-5 dibagi menjadi tiga kriteria yaitu pasien suspek, pasien *probable*, dan pasien konfirmasi. Pasien suspek adalah seseorang yang memiliki salah satu kriteria berikut: (Sugihantono et al., 2020)

1. Orang dengan infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat perjalanan/tinggal di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi lokal. ISPA yang dimaksud adalah demam $\geq 38^{\circ}\text{C}$ atau riwayat demam disertai salah satu gejala/tanda penyakit pernapasan seperti batuk, sesak napas, sakit tenggorokan, pilek, serta pneumonia ringan hingga berat.

2. Orang dengan salah satu gejala/tanda ISPA dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi/*probable* COVID-19.
3. Orang dengan ISPA berat atau pneumonia berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan.

Pasien *probable* adalah pasien suspek dengan ISPA berat/ARDS/meninggal dengan gambaran klinis yang meyakinkan COVID-19 dan belum ada hasil pemeriksaan laboratorium RT-PCR. Pasien konfirmasi adalah ketika seseorang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR. Pasien konfirmasi dibagi menjadi dua yaitu pasien konfirmasi simtomatik dan asimtomatik. (Sugihantono et al., 2020)

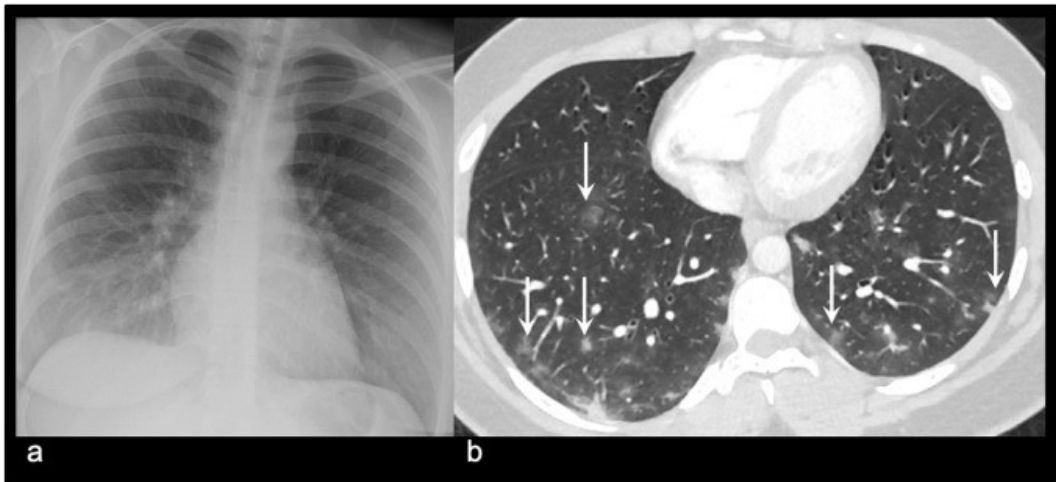
Pengambilan dan pemeriksaan spesimen dari pasien yang memenuhi definisi kasus suspek COVID-19 merupakan prioritas untuk manajemen klinis atau pengendalian wabah, sehingga harus dilakukan secara cepat. Spesimen dapat berasal dari usap nasofaring dan orofaring, sputum, *bronchoalveolar lavage*, dan aspirasi trakea. Hasil pemeriksaan yang negatif pada spesimen tunggal, terutama bila spesimen berasal dari saluran pernapasan atas tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi. Beberapa faktor yang dapat menyebabkan hasil negatif pada pasien yang terinfeksi ialah kualitas spesimen yang tidak baik karena mengandung sedikit material virus, spesimen yang diambil pada masa akhir infeksi atau masih sangat awal, spesimen tidak dikelola dan tidak dikirim dengan transportasi yang tepat, serta adanya kendala teknis yang dapat menghambat pemeriksaan RT-PCR. Jika hasil negatif didapatkan dari pasien dengan kecurigaan tinggi suspek terinfeksi virus COVID-19 maka perlu

dilakukan pengambilan dan pengujian spesimen berikutnya, termasuk spesimen saluran pernapasan bawah. Koinfeksi dapat terjadi sehingga pasien yang memenuhi kriteria suspek harus dilakukan pemeriksaan COVID-19 meskipun telah ditemukan patogen lain. (Sugihantono et al., 2020)

Pemeriksaan laboratorium lain selain RT-PCR disesuaikan dengan manifestasi klinis pasien. Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan diantaranya adalah darah rutin, laju endap darah (LED), gula darah, ureum, kreatinin, *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT), *serum pyruvic oxaloacetic transaminase* (SGPT), natrium, kalium, klorida, analisa gas darah, prokalsitonin, PT, *activated partial thromboplastin time* (aPTT), waktu perdarahan, bilirubin direk, bilirubin indirek, dan bilirubin total.⁹(Sugihantono et al., 2020) Hasil pemeriksaan laboratorium yang biasanya ditemukan pada pasien COVID-19 adalah limfopenia, PT memanjang, dan peningkatan laktat dehidrogenase.(Chen et al., 2020, Wang et al., 2020, Bai et al., 2020) Hasil laboratorium yang abnormal pasien yang dirawat di ICU lebih banyak dibandingkan pasien yang tidak dirawat di ICU, yaitu peningkatan aspartat aminotransferase, kreatinin kinase, kreatinin, dan *C-reactive protein* (CRP).(Chan et al., 2020, Huang et al., 2020, Bai et al., 2020) Pasien COVID-19 juga memiliki IL1 β , IFN- γ , IP10, dan MCP1 yang tinggi dengan hasil yang lebih tinggi pada pasien yang dirawat di ICU. (Huang et al., 2020)

Hasil pemeriksaan radiologi pasien COVID-19 bervariasi bergantung pada usia, progresifitas penyakit, status imunitas, komorbiditas, dan intervensi medis awal yang diterima.(Jin et al., 2020) Studi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa gambaran radiologis tipikal yang ditemukan pada pasien COVID-19 adalah *bilateral pulmonary parenchymal ground-glass* dan konsolidasi paru. (Chen et al., 2020, Huang et al., 2020,

Wang et al., 2020) Progresifitas penyakit biasanya dapat terlihat dari perluasan dan peningkatan opasitas paru.(Jin et al., 2020) Gambaran tipikal yang ditemukan pada pasien yang dirawat di ICU adalah konsolidasi bilateral multipel lobular dan subsegmental. (Huang et al., 2020) Berikut merupakan salah satu contoh gambaran radiologis COVID-19 pada X-Ray dan CT scan.



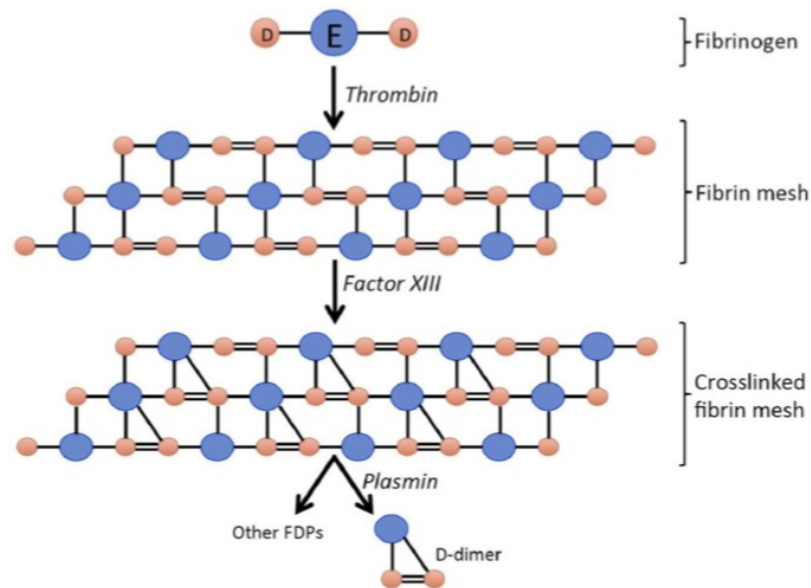
Gambar 2.3 Gambaran radiologis COVID-19 pada pemeriksaan X-Ray dan CT scan (El Homsy et al., 2020)

2.5. Koagulopati pada COVID-19

Gangguan koagulopati cukup sering ditemukan pada pasien COVID-19, terutama pada pasien dengan infeksi COVID-19 berat. (Terpos et al., 2020) Studi retrospektif multisenter di Cina selama 2 bulan awal pandemi mendapatkan bahwa sebanyak 260 dari 560 (46,4%) pasien COVID-19 mengalami peningkatan D-dimer, dimana peningkatan lebih banyak terjadi pada pasien sakit berat (59,6%) dibandingkan pasien tidak sakit berat. (Guan et al., 2020) Peningkatan D-dimer juga ditemukan pada 36% pasien dari 99 pasien pada studi deskriptif di Wuhan. (Chen et al., 2020) Studi retrospektif lain di Cina juga mendapatkan 41 pasien memiliki peningkatan D-dimer dan pemanjangan PT yang lebih tinggi pada pasien yang dirawat di ICU. (Huang et al., 2020) Penelitian oleh Wu mendapatkan bahwa tingkat peningkatan D-dimer

berhubungan dengan kejadian ARDS dan prognosis yang lebih buruk. (Wu et al., 2020) Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien yang meninggal karena COVID-19 memiliki D-dimer dan FDP yang lebih tinggi serta PT dan aPTT yang lebih panjang pada saat awal perawatan dibandingkan pasien yang sembuh. Koagulasi abnormal ini tampak pada awal perawatan, dan pada pasien yang sembuh, konsentrasi fibrinogen dan aktivitas antitrombin berkurang seiring berjalannya waktu. (Tang et al., 2020, Zhou et al., 2020) Pada sebuah laporan di Cina yang memasukkan data 1099 pasien terkonfirmasi COVID-19, kadar D-dimer >0.5 mg/L ditemukan pada 260/560 (46.4%) pasien. D dimer >0.5 ditemukan pada 43% pasien non severe dan pada 60% pasien severe COVID. Huang et al menunjukkan kadar D-dimer saat admisi lebih tinggi pada pasien yang membutuhkan support critical care (median D-dimer 2.4 mg/L [0.6-14.4] dibandingkan pasien yang tidak (median D-dimer level 0.5 mg/L [0.3-0.8], $P = .0042$). (Huang et al., 2020) Dari penelitian-penelitian di atas terlihat bahwa koagulopati dapat terjadi pada pasien COVID-19 dan lebih banyak pada pasien sakit berat atau kritis. Oleh karena itu, pemantauan D-dimer dan PT perlu dipertimbangkan untuk *triage* dan penanganan pasien.(Iba et al., 2020) Lebih jauh lagi, dari beberapa hasil penelitian di atas, pasien dengan peningkatan D-dimer (yang dinyatakan dengan 3-4x peningkatan) harus tetap dirawat walaupun tanpa gejala berat.(Becker, 2020)

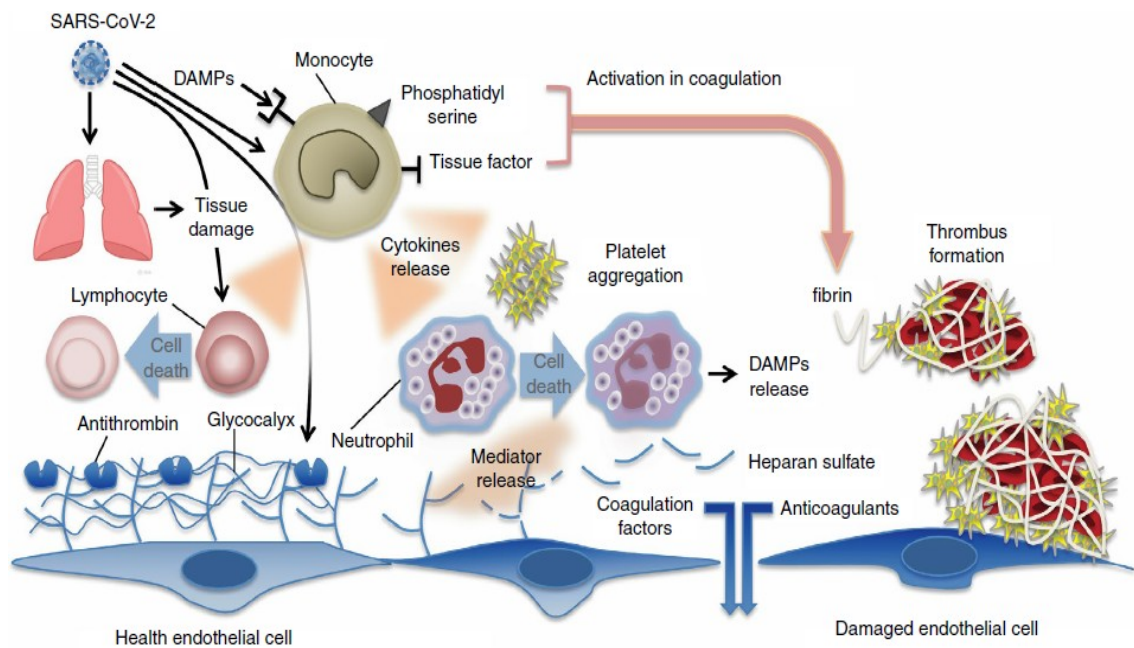
D-dimer adalah *fibrin degradation product* atau fragmen protein kecil yang terdapat di sirkulasi perifer setelah fibrin didegradasi oleh *plasminogen activators*. Meningkatnya D-dimer pada sirkulasi mendukung adanya trombus dan berkorelasi secara langsung dengan jumlah fibrin yang mengalami lisis, tetapi tidak menunjukkan tempat trombus secara langsung. *Fibrin degradation products*, termasuk D-dimer, dapat menyebabkan aktivasi platelet. (Iba et al.,2020)



Gambar 2.4. D-dimer adalah *fibrin degradation product* atau fragmen protein kecil yang terdapat di sirkulasi perifer setelah fibrin didegradasi oleh plasminogen activators. Nama ini diturunkan dari fragmen D dari protein fibrin yang berikatan kovalen dengan faktor XIII. Meningkatnya D-dimer pada sirkulasi mendukung adanya trombus dan berkorelasi secara langsung dengan jumlah fibrin yang mengalami lisis, tetapi tidak menunjukkan tempat trombus secara langsung. *Fibrin degradation products*, termasuk D-dimer, menyebabkan aktivasi platelet. Terdapat korelasi langsung antara massa FDP dengan derajat aktivasi platelet. *Platelet glycoprotein VI*, mengikat kolagen, fragmen D fibrin, dan D-dimer, menyebabkan agregasi platelet pada tempat pembentukan fibrin. Selain itu, *platelet GP VI* dapat menjadi reseptor bagi fibrin terpolimerisasi yang meningkatkan pembentukan trombin dan merekrut lebih banyak platelet ke tempat trombus. (Becker, 2020)

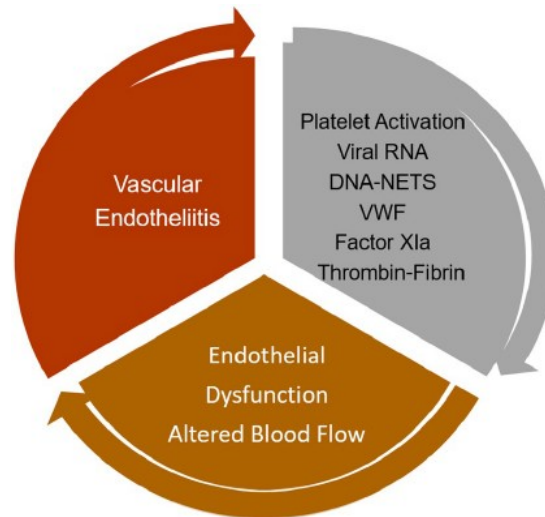
2.5.1. Hipotesis mengenai Mekanisme Koagulopati COVID-19

Patogenesis koagulopati pada COVID-19 tidak jauh berbeda dengan *bacteria-induced coagulopathy* atau DIC. Penyebab utama koagulopati pada penyakit infeksi yang berat adalah produksi sitokin proinflamasi berlebih, peningkatan *damage-associated molecular*, stimulasi mekanisme *cell-death*, dan kerusakan endotel vaskular. (Iba et al., 2020) Mekanisme aktivasi koagulasi pada COVID-19 diilustrasikan dalam gambar berikut.

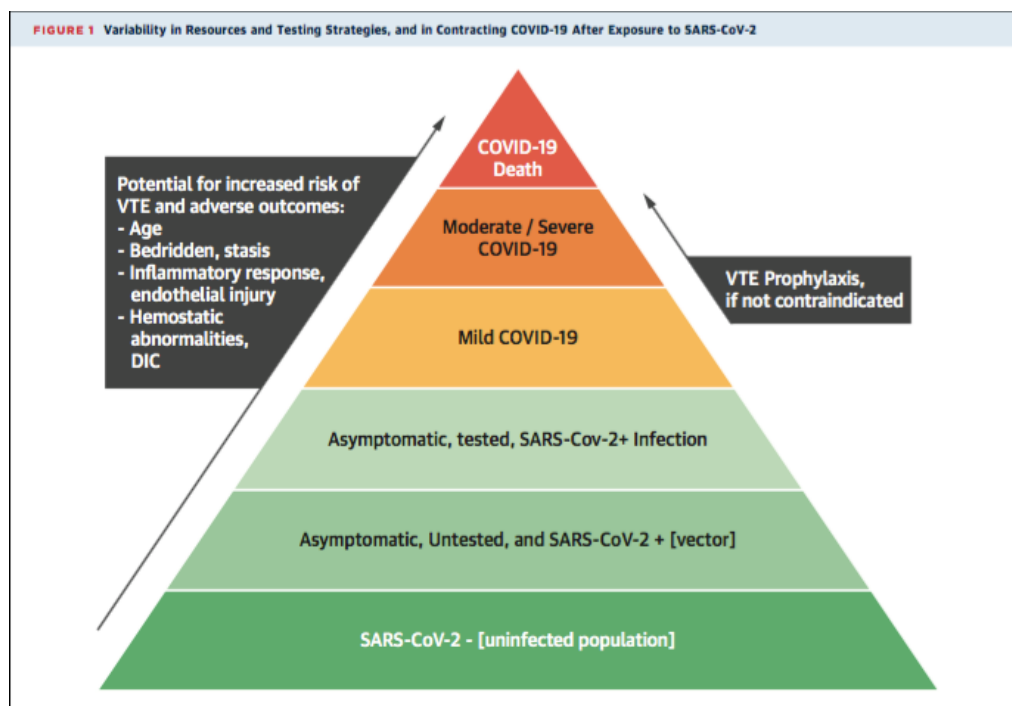


Gambar 2.5 Mekanisme aktivasi kaskade koagulasi pada COVID-19 (Iba et al., 2020)

Triad Virchow terdiri dari tiga komponen penting yang dapat memicu trombosis, diantaranya adalah abnormalitas aliran darah, *vascular injury*, serta abnormalitas dalam darah. Pada koagulopati akibat COVID-19 terdapat inflamasi dan disfungsi sel endotel yang luas, dinamika aliran darah yang abnormal, serta aktivasi platelet, vWF konsentrasi tinggi, *cell free* DNA, histon, dan RNA virus yang secara kumulatif mengaktivasi faktor XI dan pembentukan trombin dan fibrin. (Becker, 2020) Komponen Triad Virchow pada pasien dengan COVID-19 disajikan dalam gambar berikut.



Gambar 2.6. Triad Virchow pada koagulopati akibat COVID-19 (Becker, 2020)



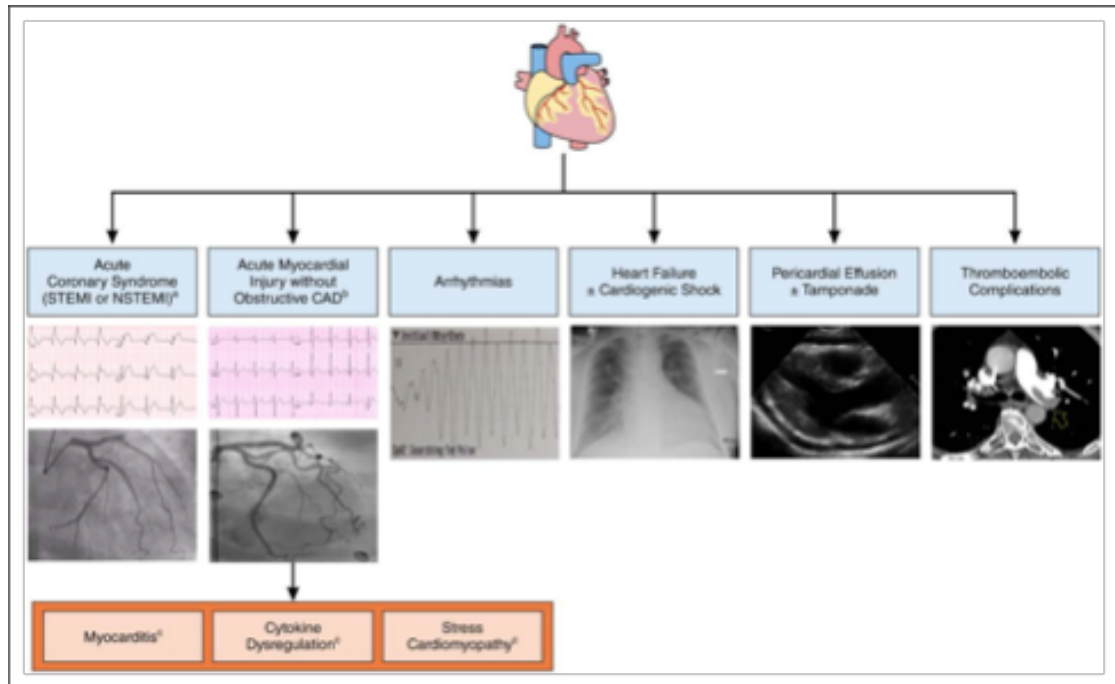
Gambar 2.7. Tingkat populasi yang berbeda dari infeksi, dan tingkat kematian kasus yang berbeda, di berbagai wilayah dan negara. Respons inflamasi, peningkatan usia, dan status tirah baring lama, yang lebih sering diamati pada penyakit COVID-19 yang berat, mungkin berkontribusi pada trombosis dan hasil yang merugikan. (Bikdeli et al.,2020)

2.6. Komplikasi Kardiovaskular pada COVID-19

Selain komplikasi sistemik dan respirasi, COVID-19 dapat bermanifestasi

sebagai ACovCS. Komplikasi kardiovaskular ini dapat terjadi tiba-tiba pada suatu titik selama perawatan dan dapat pula muncul sebagai komplikasi lambat yang terjadi setelah perbaikan gejala respirasi. ACovCS dapat disebabkan oleh sindroma koroner akut, iskemia akibat ketidakseimbangan suplai dan kebutuhan, iskemia mikrovaskular, *injury* akibat disregulasi sitokin, atau miokarditis. (Hendren et al., 2020)

Spektrum ACovCS dapat berupa sindroma koroner akut, *acute myocardial injury* tanpa penyakit jantung koroner obstruktif, aritmia, gagal jantung, syok kardiogenik, efusi perikardium, dan komplikasi tromboemboli. Beberapa mekanisme mungkin berhubungan dengan ACovCS, seperti adanya komorbid kardiovaskular sebelumnya, kardiomiopati stress, badai sitokin, miokarditis viral, hipotensi,, hipoksemia, dan aritmia. Teori mengenai *acute cellular injury* yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 pada kardiomyosit, perisit, atau fibroblas yang dimediasi oleh reseptor ACE-2 dan replikasi virus di dalam sel jantung masih belum dapat dibuktikan. *Direct cellular injury* yang disebabkan oleh COVID-19 dapat memicu respons imun yang menyebabkan nekrosis kardiomyosit. Dalam beberapa hari, edema dan nekrosis kardiomyosit ini dapat menyebabkan disfungsi kontraksi dan gejala klinis. Mekanisme ini dapat bermanifestasi sebagai penurunan klinis akut setelah pasien stabil selama beberapa hari. Kemungkinan lain adalah SARS-CoV-2 dapat memicu produksi autoantibodi kardiak yang terjadi akibat mimikri molekuler. Selain itu, masih belum diketahui apakah virus ini dapat menetap dan menyebabkan inflamasi persisten yang menyebabkan kardiomiopati dilatasi kronis. (Hendren et al., 2020)



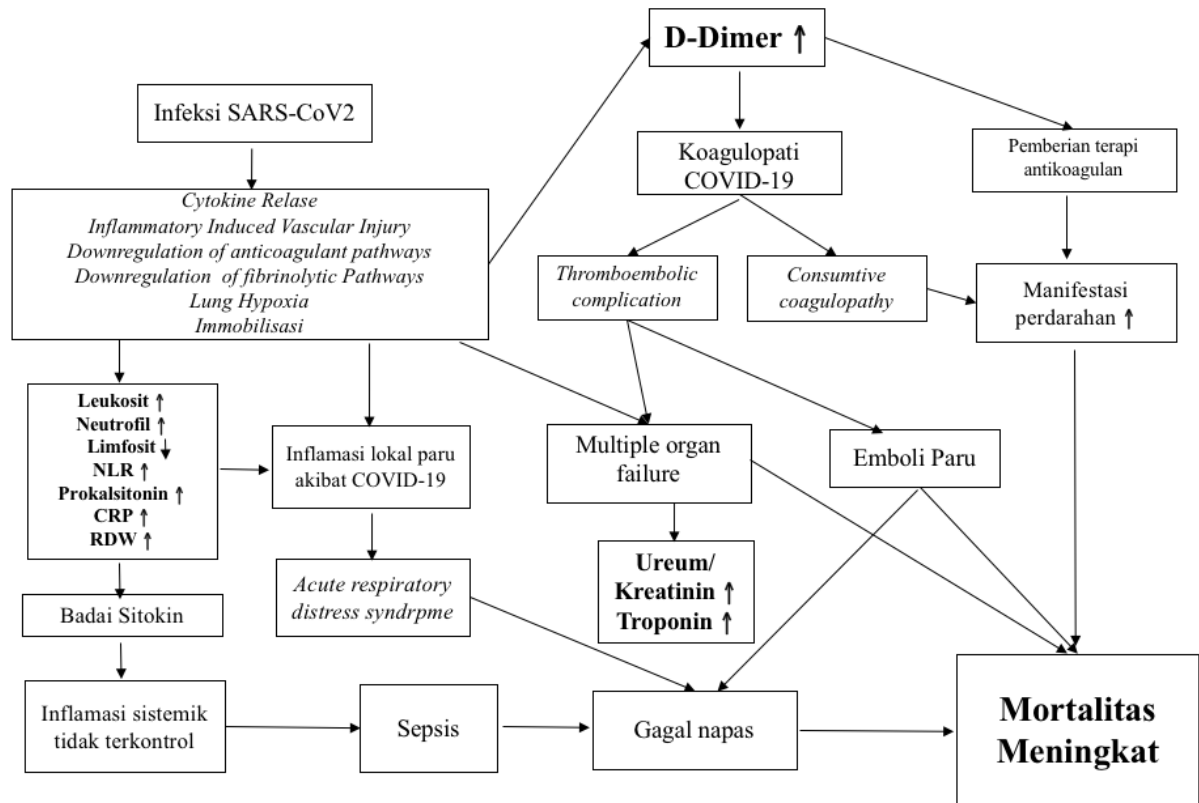
Gambar 2.8. Spektrum klinis ACoVCS (Hendren et al., 2020)

Aktivasi inflamasi hebat dan pelepasan sitokin masif pada COVID-19 juga dicurigai dapat memicu *myocardial injury*. SARS-CoV-2 tidak dapat diisolasi dari jaringan kardiak, hasil histopatologi menunjukkan adanya mekanisme kerusakan sekunder, bukan invasi virus langsung. Selain itu, trombosis mikrovaskular pada pembuluh darah koroner yang terjadi akibat koagulopati COVID-19 adalah mekanisme potensial yang lain, tetapi masih belum dapat dibuktikan. (Hendren et al., 2020)

BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep

