

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Kejadian infeksi corona virus (CoV) telah berlangsung di seluruh dunia. Pada awalnya infeksi CoV ini terjadi di Wuhan, Hubei, Cina, pada akhir tahun 2019. Pada tahun 2002, epidemi pertama infeksi CoV juga dimulai di Cina, di mana gambaran klinisnya termasuk sindrom pernafasan akut parah (SARS)-CoV. Sementara di Timur Tengah juga dilaporkan kejadian infeksi pertama tahun 2012 yang disebut dengan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS)-CoV. Jadi infeksi COVID-19 adalah kejadian ketiga yang dimulai dari ledakan kasus di Cina dan kemudian di negara-negara Asia tetangga, menyebar ke seluruh dunia termasuk Amerika Serikat, Italia, Spanyol, Cina dan Jerman (Murdaca, Pioggia and Negrini, 2020).

Pada 30 Januari 2020, WHO mendeklarasikan wabah tersebut sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC). Pada akhir Maret 2020, terdapat 600.000 pasien terkonfirmasi COVID-19 di seluruh dunia (Zhang *et al.*, 2020). Dalam 6 bulan, penyakit ini dikonfirmasi telah terjadi pada 5.488.825 kasus dan menyebabkan 349.095 kematian. Angka ini dilaporkan dari Amerika, Eropa, Mediterania Timur, Asia Tenggara, dan Afrika (Yao *et al.*, 2020).

Coronavirus disease-19 (COVID-19) disebabkan oleh novel coronavirus SARS-CoV-2. Penyakit ini menimbulkan gejala yang bervariasi mulai dari tanpa gejala sampai menimbulkan kematian. Gejala yang biasanya terjadi adalah

demam, batuk, dispnea, diare, mialgia, anosmia, ageusia, limfopenia berat, gangguan profil koagulasi berkepanjangan, penyakit jantung, dan kematian mendadak (Yao *et al.*, 2020).

Penyakit trombotik pada pasien COVID-19 dapat terjadi pada sirkulasi vena dan arteri akibat peradangan yang berlebihan, aktivasi trombosit, disfungsi endotel dan statis. Pemberian trombofilaksis direkomendasikan pada pasien COVID-19 yang dirawat inap. Hal ini disebabkan karena pemberian terapi ini berkaitan dengan angka kematian dan kejadian *Venous Thromboembolism* (VTE) yang lebih rendah. Menurut Demelo-Rodríguez *et al*, kadar D-dimer yang normal telah terbukti dapat menyingkirkan kemungkinan terjadinya VTE dengan sensitivitas 80 – 100 % dan NPV mencapai 100 % (Demelo-Rodríguez *et al.*, 2020).

D-dimer adalah produk degradasi fibrin yang merupakan penanda terjadinya fibrinolisis dan biasanya meningkat pada kejadian trombotik (Demelo-Rodríguez *et al.*, 2020). Peningkatan kadar D-dimer juga dilaporkan terjadi pada pasien dengan infeksi COVID-19 (Léonard-Lorant *et al.*, 2020). Kejadian koagulopati berupa peningkatan D-dimer terjadi pada 3,75-68,0 % pasien COVID-19. Penelitian pada pasien *community-acquired pneumonia* (CAP) dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) telah menunjukkan bahwa tingkat D-dimer sebanding dengan keparahan penyakit dan dapat digunakan sebagai biomarker prognostik. Kadar D-dimer > 1 µg/ml adalah salah satu faktor risiko kematian pada pasien dewasa COVID-19 yang menjalani rawat inap (Yao *et al.*, 2020).

Pemeriksaan D-dimer dilakukan untuk mengetahui risiko terjadinya trombosis pada pasien terutama pasien rawat inap. Penyebab peningkatan D-dimer terbanyak adalah karena infeksi. D-dimer merupakan fragmen yang terbentuk ketika terjadi proses pemecahan fibrin. Pemecahan fibrin ini dapat terjadi pada trombosis vena dalam/emboli paru, trombosis arteri, koagulasi intravaskular diseminata, kondisi seperti kehamilan, peradangan, kanker, penyakit hati kronis, status pasca trauma dan operasi, sepsis (Demelo-Rodríguez *et al.*, 2020) serta vaskulitis (Yao *et al.*, 2020). Obesitas, kejadian penyakit kronik dan gaya hidup yang tidak sehat dapat mengganggu sistem imun dan meningkatkan risiko infeksi termasuk infeksi virus seperti SARS – CoV-2 (de Frel *et al.*, 2020).

Malnutrisi dan standar higienis yang buruk berkontribusi pada tingkat infeksi yang tinggi di negara berkembang. Di sisi lain, obesitas telah menjadi beban kesehatan yang besar di negara-negara barat. Akan tetapi, pada saat ini anak-anak dengan berat badan kurang dengan risiko infeksi yang tinggi tidak hanya terdapat pada negara berkembang. Di Amerika Serikat, tinjauan grafik observasional mengungkapkan bahwa anak-anak dengan berat badan kurang lebih sering dirawat di unit gawat darurat dengan infeksi pernapasan daripada anak-anak dengan berat badan normal, kelebihan berat badan atau obesitas. Pada sebuah penelitian kohort di Denmark ditemukan bahwa risiko infeksi secara keseluruhan termasuk infeksi saluran pernapasan membentuk huruf U. Hal ini menunjukkan bahwa baik berat badan kurang maupun obesitas merupakan predisposisi terjadinya infeksi (Dobner and Kaser, 2018).

Sebuah penelitian menemukan korelasi positif yang signifikan antara obesitas ataupun berat badan kurang terhadap kejadian *Acute Lung Injury* (ALI)

pada pasien COVID-19. Dari segi pengobatan, kelompok berat badan kurang memiliki tingkat tertinggi menerima pengobatan kombinasi antibiotik, diikuti oleh kelompok obesitas, kelompok kelebihan berat badan dan kelompok berat badan normal. Hal ini menunjukkan bahwa tingkat infeksi sekunder tertinggi terjadi pada pasien kurus (berat badan kurang). Sedangkan pada pasien obesitas ditemukan nilai limfosit yang lebih rendah, kadar CRP yang lebih tinggi serta *ground glass opacity* pada gambaran CT scan paru. Sehingga disimpulkan bahwa baik berat badan kurang maupun obesitas, keduanya merupakan faktor risiko independen terhadap peningkatan progresivitas pneumonia namun dengan mekanisme yang berbeda (Ye *et al.*, 2021).

Pada orang dewasa dengan infeksi COVID-19, metapneumovirus, parainfluenza dan rhinovirus, peserta dengan berat badan kurang dan obesitas tidak sehat memiliki penyakit yang lebih parah daripada peserta dengan berat badan normal. Peserta yang kurus dan obesitas tidak sehat lebih mungkin dirawat di rumah sakit daripada orang dewasa dengan berat badan normal. Pada penderita berat badan kurang dan obesitas terjadi hipoalbuminemia, sedangkan albumin dibutuhkan untuk proses anti inflamasi, antioksidan dan antikoagulan. Hipoalbuminemia adalah ciri peradangan akut dan kronis (Ye *et al.*, 2021).

Pasien COVID-19 dengan berat badan kurang memiliki risiko rawat inap sebesar 20% lebih tinggi daripada pasien yang memiliki berat badan normal. Pasien berusia < 65 tahun dengan berat badan kurang memiliki kemungkinan 41% lebih besar untuk dirawat di rumah sakit daripada pasien berat badan yang normal (Kompaniyets *et al.*, 2021).

Durasi medium *viral shedding* pada pasien COVID-19 berkisar antara 8-30 hari, namun durasi terlama yang pernah dilaporkan adalah 47 hari. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi perpanjangan waktu *viral shedding* adalah usia tua, jarak antara awal penyakit sampai masuk rumah sakit, diare, pengobatan kortikosteroid, lopinavir/ ritonavir. Dalam sebuah penelitian lain juga disebutkan bahwa pemberian terapi antivirus ataupun kortikosteroid bukanlah faktor independen yang mempengaruhi *viral shedding*. Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tinggi juga berkaitan dengan durasi *viral shedding* yang lebih panjang pada pasien COVID-19. Sebuah penelitian di Afrika menunjukkan bahwa durasi medium yang dibutuhkan untuk pembersihan virus dari tubuh orang yang terinfeksi adalah 19 hari. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa pasien yang memiliki satu atau lebih komorbid akan mengalami penundaan proses pembersihan virus ini. Ketika dihubungkan dengan IMT, pembersihan virus ini tidak menunjukkan hasil yang signifikan (Abraham *et al.*, 2020). Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian di Italia yang menunjukkan bahwa $IMT > 30$ (obesitas) berhubungan dengan perpanjangan lama rawat inap di rumah sakit dan lama konversi / hasil swab negatif (Moriconi *et al.*, 2020). IMT yang tinggi juga dilaporkan terkait secara signifikan dengan hasil tes positif dan peningkatan risiko kematian di Inggris (Wang *et al.*, 2022). Peningkatan kadar CRP, feritin serum dan D-dimer juga terjadi pada pasien dengan IMT yang $> 30 \text{ kg/m}^2$ (Ferreira *et al.*, 2021).

Sekelompok peneliti melaporkan bahwa tingkat keparahan penyakit dan kematian akibat COVID-19 meningkat sebesar 5% untuk setiap 5 kg/m^2 peningkatan IMT. Hubungan ini terlihat semakin menyimpang dari linearitas pada $IMT > 30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$. Kelebihan IMT telah terbukti meningkatkan kerentanan

terhadap infeksi dan obesitas itu sendiri merupakan faktor risiko independen untuk COVID-19 yang berat. IMT yang lebih tinggi juga dikaitkan dengan fungsi paru yang buruk, termasuk penurunan volume cadangan pernapasan, kapasitas fungsional dan *compliance* sistem pernapasan (Pranata *et al.*, 2021).

Pada IMT lebih dari 23 kg/m², sekelompok peneliti menemukan peningkatan linier risiko COVID-19 yang berat, kebutuhan rawat inap di rumah sakit dan perawatan ICU. Risiko relatif karena peningkatan IMT ini terutama terjadi pada usia < 40 tahun dan etnis kulit hitam. Penelitian juga menemukan bahwa IMT 30 kg/m² atau lebih tinggi dikaitkan dengan risiko kematian akibat COVID-19 yang lebih besar daripada IMT < 30 kg/m². Akan tetapi, penelitian ini tidak menguji risiko unit peningkatan IMT di seluruh populasi, dimana sebagian besar responden memiliki IMT lebih rendah dari 30 kg/m². Dalam penelitian ini juga ditemukan peningkatan risiko untuk rawat inap di rumah sakit dan kematian akibat COVID-19 pada orang-orang dengan IMT < 23 kg/m². Para peneliti tersebut menemukan hubungan berbentuk J antara peningkatan IMT dan rawat inap atau kematian akibat COVID-19, dengan peningkatan risiko untuk orang dengan IMT ≤ 20 kg/m². Peningkatan risiko yang linier untuk orang dengan IMT lebih dari 23 kg/m² untuk dirawat di rumah sakit. Risiko kematian meningkat hanya pada orang dengan IMT > 28 kg/m². Hasil ini sebagian besar tidak tergantung pada kondisi kesehatan lainnya, termasuk diabetes tipe 2 (Gao *et al.*, 2021).

Obesitas adalah salah satu faktor risiko infeksi COVID-19 dan berhubungan dengan perkembangan penyakit yang mempengaruhi kebutuhan rawat inap ataupun penggunaan ventilasi mekanik (Alberca *et al.*, 2021). Secara

klinis ditemukan terjadinya limfositopenia, peningkatan marker inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP), D-dimer, interleukin dan *tumour necrosis factor-alpha* (TNF- α). Pasien dengan penanda inflamasi yang lebih tinggi cenderung mengalami perkembangan penyakit yang lebih progresif (Kwok *et al.*, 2020). Gejala infeksi COVID-19 yang paling umum adalah demam dan gangguan pernafasan ringan. Gejala lainnya adalah nyeri otot, sakit kepala, nyeri tenggorokan, diare dan mual (Yao *et al.*, 2020). Beberapa pasien membutuhkan perawatan di rumah sakit dan sekitar 20 % di antaranya membutuhkan perawatan intensif (Rodriguez-Morales *et al.*, 2020).

Yao dkk menemukan korelasi yang signifikan antara kadar D-dimer dengan tingkat keparahan penyakit. Penelitian mereka melihat tingkat keparahan dari hasil CT scan paru-paru, indeks oksigenasi dan gejala klinis yang muncul. Hal ini menunjukkan bahwa marker D-dimer dapat dijadikan sebagai *marker* awal untuk mengevaluasi kondisi pasien dan menentukan tingkatan penyakit. Ditemukan juga bahwa kematian pasien pada rawat inap juga berhubungan dengan kadar D-dimer, sehingga pemeriksaan ini dapat dianggap sebagai marker yang berguna untuk memprediksi hasil akhir pasien COVID-19. Pemberian antikoagulan berhubungan dengan penurunan risiko kematian pada pasien rawat inap terutama pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanik (Yao *et al.*, 2020). Korelasi antara peningkatan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan penyakit tentunya juga akan berpengaruh terhadap lamanya pasien membutuhkan perawatan atau mengalami konversi. Diduga bahwa semakin tinggi kadar D-dimer maka waktu perawatan atau konversi pasien akan semakin panjang.

Menurut Feng Gao dkk, penderita obesitas memiliki risiko infeksi COVID-19 yang berat sebesar 3 kali lipat. Setiap peningkatan IMT akan meningkatkan risiko keparahan penyakit sebesar 12 %. Namun proses yang mendasari keparahan infeksi pada penderita obesitas ini belum sepenuhnya dipahami (Gao *et al.*, 2020). Hasil analisis sebuah penelitian menunjukkan bahwa IMT, usia, dan kadar CRP saat masuk rumah sakit berhubungan dengan lama rawat. Kelompok pasien obesitas juga memiliki periode swab positif yang lebih lama yaitu 19 ± 8 hari dibandingkan non obesitas (13 ± 7 hari). Jika dilihat dari lama rawat inap di rumah sakit maka kelompok obesitas membutuhkan masa rawat yang lebih lama yaitu 21 ± 8 hari, sedangkan kelompok non obesitas menjalani 13 ± 8 hari masa rawat (Moriconi *et al.*, 2020). Namun, penelitian yang mengeksplorasi hubungan antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dan kadar D-dimer dengan waktu konversi pasien COVID-19 masih terbatas.

Berdasarkan data awal yang diperoleh dari Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang, diketahui bahwa pada tahun 2020 terdapat 648 pasien, sedangkan pada tahun 2021 jumlahnya adalah 1577 pasien. Jumlah total pasien adalah 2225 pasien. Periode rawat inap pasien COVID-19 pada tahun 2020 adalah 11,13 hari dan pada tahun 2021 adalah 9,21 hari. Dibandingkan dengan hasil penelitian sebelumnya maka periode lama rawat di RSUP Dr. M. Djamil ini jauh lebih rendah. Apakah ini berarti tidak ada kelompok pasien yang memiliki kelebihan IMT menjalani rawat inap di rumah sakit ini atau ada faktor-faktor lain yang mempengaruhi.

Selain itu, peneliti juga ingin mengetahui bagaimana gambaran waktu konversi pasien COVID-19 di rumah sakit rujukan regional tersebut. Apakah

lebih rendah juga jika dibandingkan penelitian sebelumnya atau tidak. Penelitian ini juga dapat mengkonfirmasi atau bertentangan dengan hasil penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa kenaikan IMT akan memperlama masa rawat inap dan waktu konversi. Sebuah penelitian di Cina melaporkan bahwa pasien dengan kadar D-dimer yang lebih tinggi saat masuk rumah sakit, memiliki risiko 2-3 kali lipat menjalani masa rawat inap yang lebih lama (Zong *et al.*, 2019). Namun penelitian yang menghubungkan apakah kadar D-dimer ini berhubungan juga dengan masa konversi COVID-19 belum dilaporkan. Oleh sebab itu peneliti ingin melakukan penelitian mengenai korelasi antara indeks massa tubuh (IMT) dan kadar D-dimer dengan waktu konversi pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021.

1. 2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021?
2. Berapa rerata nilai IMT pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021?
3. Berapa rerata kadar D-dimer pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021?
4. Berapa rerata waktu konversi pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021?
5. Apakah terdapat korelasi antara IMT dengan waktu konversi pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021?

6. Apakah terdapat korelasi antara kadar D- dimer dengan waktu konversi pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021?

1. 3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara IMT dan kadar D-dimer dengan waktu konversi pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021.

1. 3. 2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021.
2. Mengetahui rerata nilai IMT pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021.
3. Mengetahui rerata kadar D-dimer pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021.
4. Mengetahui rerata waktu konversi pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021.
5. Mengetahui korelasi antara IMT dengan waktu konversi pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021.
6. Mengetahui korelasi antara kadar D-dimer dengan waktu konversi pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021.

1. 4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi Institusi Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat menambah referensi dan ilmu pengetahuan mengenai korelasi antara antara IMT dan kadar D-dimer dengan waktu konversi pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021.

2. Manfaat bagi Peneliti

Diharapkan proses dan hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan dan pengalaman peneliti tentang korelasi antara IMT dan kadar D-dimer terhadap waktu konversi COVID-19.

3. Manfaat bagi Masyarakat.

Diharapkan masyarakat dapat memahami bahwa IMT yang menggambarkan status gizi seseorang memiliki hubungan terhadap sistem imun tubuh, sehingga masyarakat memiliki kesadaran untuk memperbaiki status gizi dengan pola hidup sehat.

