

HASIL PENELITIAN

**HUBUNGAN KADAR D-DIMER DENGAN DERAJAT
NYERI KEPALA PADA PASIEN COVID-19**



Oleh :

**Aan Dwi Prasetio, dr.
(Peserta PPDS-I Neurologi)**

Pembimbing :

**Devi Ariani Sudibyo, dr., Sp. N(K)
Isti Suharjanti, dr., Sp. N(K)**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO
SURABAYA**

2022

Lembar Persetujuan Pengajuan Laporan Hasil Penelitian

**HUBUNGAN KADAR D-DIMER DENGAN DERAJAT
NYERI KEPALA PADA PASIEN COVID-19**

Oleh:

Aan Dwi Prasetyo, dr.

Untuk Memenuhi Persyaratan Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

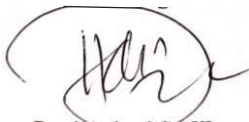
Telah disetujui untuk diajukan oleh:

Koordinator Penelitian Neurologi



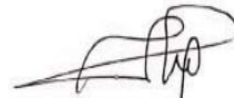
Dr. Paulus Sugianto, dr., Sp.S(K), FAAN
NIP. 196401292016016101

Pembimbing Penelitian I



Devi Ariani Sudibyo, dr., Sp.S(K)
NIP. 19821001 200812 1 001

Pembimbing Penelitian II



Isti Suharjanti, dr., Sp.S(K)
NIP. 19620526 201601 6 201

Ketua Program Studi Neurologi



Wardah Rahmatul Islamiyah, dr., SpN(K)
NIP.19790519 200912 2 003

Penetapan Susunan Tim Penguji

Ujian Laporan Hasil Penelitian

**HUBUNGAN KADAR D-DIMER DENGAN DERAJAT
NYERI KEPALA PADA PASIEN COVID-19**

Dilakukan Pada:

Tanggal : 15

Bulan : Desember

Tahun : 2022

Dengan susunan penguji sebagai berikut:

Pembimbing I	: Devi Ariani Sudibyo, dr., Sp.N (K)
Pembimbing II	: Isti Suharjanti, dr., Sp.N (K)
Koordinator Penelitian	: Dr. Paulus Sugianto, dr., Sp.N (K), FAAN
Konsultan Statistik	: J. Ekowahono, dr., Sp.S., M.Kes
Penguji	: Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr. Sp.N (K)
Penguji	: Priya Nugraha, dr, Sp.N (K)
Penguji	: Deby Wahyuning Hadi, dr, Sp.N (K)

PERNYATAA ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Aan Dwi Prasetyo, dr.

NIM : 011828036306

Program studi : NEUROLOGI

Angkatan : Januari 2019

Jenjang : PPDS-1

Dengan ini saya menyatakan bahwa karya akhir ini adalah hasil karya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan Lembaga Pendidikan lainnya. Semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk, telah saya nyatakan benar di dalam tulisan dan daftar pustaka

Surabaya, 7 Desember 2022

Yang menyatakan

Aan Dwi Prasetyo, dr.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur saya ucapkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan Usulan Karya Akhir yang berjudul ***“Hubungan Kadar D-Dimer Dengan Derajat Nyeri Kepala Pada Pasien COVID-19”*** ini tepat pada waktunya sebagai salah satu persyaratan untuk menyelesaikan pendidikan dokter spesialis Program Studi Neurologi Universitas Airlangga.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar- besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG (K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS (K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya
3. **Dr. Muhammad Hamdan, dr., Sp.N (K)** selaku Kepala Departemen/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya
4. **Wardah Rahmatul Islamiyah, dr., Sp.N (K)**, selaku Koordinator Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan motivasi kepada kami.
5. **Devi Ariani Sudibyo, dr., Sp.N (K)**, selaku pembimbing utama yang telah banyak memberikan bimbingan dan sumbangan ide serta pemikiran sebagai acuan saya mengembangkan naskah karya akhir ini. Beliau telah memberikan gambaran berdasarkan pengalaman beliau selama melakukan pelayanan dan pendidikan yang membuat saya selalu bersemangat dan termotivasi.

6. **Isti Suharjanti, dr., Sp.N (K)**, selaku pembimbing kedua saya yang selalu memberikan bimbingan serta arahan hingga proposal ini dapat saya selesaikan.
7. **J. Ekowahono R., dr., Sp.S., M.Kes., dan Dr. Paulus Sugianto, dr., Sp.N (K) FAAN** selaku koordinator penelitian Program Studi Departemen/ SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya
8. **Seluruh staf pengajar** di Departemen/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya
9. **Seluruh teman sejawat rekanan PPDS-1** saya atas kerjasama dan dukungan penuh selama saya menjalani pendidikan.
10. **Kedua Orang tua, Istri, anak serta keluarga besar** yang senantiasa memberikan doa, semangat, kesabaran, dan dukungan yang penuh dalam segala aspek.

Kami menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kami mengharapkan kritik dan saran yang ada relevansinya demi kesempurnaan penulisan ini. Kami berharap semoga penelitian ini dapat diterima dan bermanfaat bagi kita semua.

Surabaya, Desember 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN PENGAJUAN HASIL PENELITIAN	ii
PENETAPAN SUSUNAN TIM PENGUJI.....	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis/klinis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Coronavirus Disease 19 (COVID-19).....	6
2.1.1 Epidemiologi COVID-19	6
2.1.2 Patofisiologi COVID-19.....	6
2.1.3 Klasifikasi derajat keparahan COVID-19	11
2.2 Nyeri Kepala	12
2.2.1 Definisi nyeri kepala	12
2.2.2 Klasifikasi nyeri kepala.....	13
2.2.3 Nyeri kepala terkait infeksi	14
2.2.4 Nyeri kepala terkait infeksi virus sistemik.....	15
2.2.5 Patofisiologi nyeri kepala akibat infeksi dan inflamasi	16
2.2.6 Patofisiologi nyeri kepala akibat infeksi COVID-19	17
2.2.7 Kejadian nyeri kepala pada COVID-19	25
2.2.8 <i>Wong becker face scale</i>	25
2.3 D-Dimer Pada Infeksi COVID-19	26
2.3.1 Patofisiologi koagulopati Pada COVID-19	27
2.3.2 D-Dimer dan nyeri kepala.....	39
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN ..	40
3.1 Kerangka Konseptual.....	40

3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	41
3.3 Hipotesis Penelitian	42
BAB IV METODE PENELITIAN	43
4.1 Jenis Dan Rancangan Penelitian	43
4.1.1 Jenis penelitian	43
4.1.2 Rancangan penelitian	43
4.2 Populasi, Sampel, Besar Sampel Dan Teknik Pengambilan Sampel.....	43
4.2.1 Populasi target.....	43
4.2.2 Populasi terjangkau	43
4.2.3 Subjek penelitian.....	43
4.2.4 Kriteria inklusi	44
4.2.5 Kriteria eksklusi	44
4.2.6 Besar sampel penelitian.....	44
4.2.7 Teknik pengambilan subjek penelitian.....	45
4.3 Variabel Penelitian	45
4.3.1 Variabel bebas.....	45
4.3.2 Variabel tergantung.....	45
4.3.3 Variabel perancu	46
4.3.4 Definisi operasional variabel	46
4.3.4.1 COVID-19.....	46
4.3.4.2 Derajat nyeri kepala pasien COVID-19	46
4.3.4.3 <i>Wong becker face scale</i>	46
4.3.4.4 Kadar D-Dimer.....	47
4.3.4.5 Umur	47
4.3.4.6 Jenis kelamin.....	48
4.3.4.7 Komorbiditas.....	48
4.3.4.8 Riwayat nyeri kepala primer	48
4.3.4.9 Hipertensi	48
4.3.4.10 Trauma kepala.....	48
4.3.4.11 Stroke akut	48
4.3.4.12 Meningoensefalitis akut	49
4.3.4.13 Meningitis akut.....	49
4.4 Bahan Penelitian	50
4.5 Instrumen Penelitian	50
4.6 Tempat Dan Waktu Penelitian	50
4.6.1 Tempat penelitian.....	50
4.6.2 Waktu penelitian	50
4.7 Prosedur Pengambilan Dan Pengumpulan Data	51
4.8 Analisa Statistik	51
4.9 Alur Penelitian.....	52
4.10 Uji Kelayakan Etik.....	53
BAB V HASIL PENELITIAN	54
5.1 Data Demografi Responden	54

5.2 Hubungan Kadar D-Dimer Berdasarkan Derajat Nyeri Kepala Pasien COVID-19.....	56
5.3 Hubungan Peningkatan Kadar D-Dimer Berdasarkan Peningkatan Derajat Nyeri Kepala Pasien COVID-19.....	58
5.4 Hubungan Faktor Perancu Dengan Peningkatan Kadar D-Dimer Dan Peningkatan Derajat Nyeri Kepala Pasien COVID-19	59
BAB VI PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN	61
6.1 Karakteristik dan Luaran Pasien	61
6.2 Hubungan Antara Faktor Perancu Terhadap Nyeri Kepala dan Kadar D-Dimer	66
6.3 Hubungan Antara Kadar D-Dimer Dengan Nyeri Kepala	67
6.4 Kelebihan Dan Kekurangan Studi.....	70
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	72
7.1 Kesimpulan	72
7.2 Saran.....	72
DAFTAR PUSTAKA.....	73
Lampiran Lembar Pengumpul Data.....	83
Lampiran Analisis Data	88
Lampiran kelayakan Etik	97

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Diagram Skematis Yang Menunjukkan Bagaimana COVID-19 Dapat Menyebabkan Dan Memperburuk Respons Peradangan Saraf Di Otak.	9
Gambar 2.2	Diagram Skematis Yang Menunjukkan Sel Mast Yang Diaktifkan Dengan SARS-Cov-2 Dan Pelepasan Berbagai Mediator Inflamasi.	10
Gambar 2.3	Diagram Skema Peran Patofisiologi <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i> (ACE2) Pada COVID-19.....	21
Gambar 2.4	Jalur Patomekanisme Nyeri Kepala Sekunder Akibat Infeksi COVID-19	23
Gambar 2.5	Skala <i>Wong Becker Face Scale</i>	26
Gambar 2.6	Peradangan Yang Diinduksi Oleh SARS-Cov-2.	31
Gambar 2.7	Interkoneksi Antara Inflamasi Dan Aktivasi Sel Endotel, Trombosit, Dan Komplemen Pada Induksi COVID-19 Koagulopati.	35
Gambar 3.1	Kerangka konsep.....	40
Gambar 4.1	Alur Penelitian	52

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Waktu Penelitian	50
Tabel 5.1 Data Demografi Responden	54
Tabel 5.2 Hubungan Kadar D-Dimer Awal Berdasarkan Derajat Nyeri Kepala Pasien COVID-19	56
Tabel 5.3 Hubungan Kadar D-Dimer Perawatan Berdasarkan Derajat Nyeri Kepala Pasien COVID-19	56
Tabel 5.4 Hasil Korelasi Spearman Kadar D-Dimer Saat Perawatan Dan Derajat Nyeri Kepala Pasien COVID-19	57
Tabel 5.5 Uji Chi Square Peningkatan D-Dimer Dan Peningkatan Derajat Nyeri Kepala	58
Tabel 5.6 Uji Chi Square Hubungan Faktor Perancu Dengan Peningkatan Derajat Nyeri Kepala	59
Tabel 5.7 Uji Chi Square Hubungan Faktor Perancu Dengan Peningkatan Kadar D-Dimer	59

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin-Converting- Enzyme 2</i>
Ang II	: Angiotensin II
APN	: <i>aminopeptidase N</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
AT1	: Angiotensin 1
BBB	: <i>blood-brain barrier</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Diseases-19</i>
COV	: <i>Coronavirus</i>
CRP	: <i>C- Reactive Protein</i>
CT	: <i>Computed Tommography</i>
CTH	: <i>cluster type headache</i>
DIC	: <i>disseminated intravascular coagulation</i>
DPP4	: <i>dipeptidly peptidase-4</i>
ECM	: Extra Cellular Matrix
eNOS	: Endotel Nitric Oxide Synthase
ER	: <i>endoplasma retikulum</i>
HIF	: <i>Hipoxia Induced Factor</i>
ICHD-III	: <i>International Classification of Headache</i>
ICU	: <i>intensive care unit</i>
IL-6	: Interleukin-6
IP-10	: IFN- γ induced protein 10
KTP	: Kartu Tanda Penduduk
NET	: Ekstraseluler Neutrophil Trap
PAI-1	: Plasminogen Activator Inhibitor 1
PKB	: Protein Kinase B
PMN	: Polimorfonuklear neutrofil
PPL	: poliprotein
Protein N	: Protein Nukleokapsid
RAA	: Renin-Angiotensin Aldosteron
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>

ROS	: Reaktif Oksigen Spesies
RTC	: <i>replication-transcription complex</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-COV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome-2</i>
SSP	: Sistem Syaraf Pusat
TAG	: <i>Trigeminal Autonomic Cephalgias</i>
TBXAS	: <i>Tromboxane</i>
TF	: <i>Tissue Factor</i>
TNF- α	: tumor necrosis factor alpha
TMPSR2	: <i>Type2 Transmembrane Serine Protease</i>
tPA	: tissue Plasminogen Activator
TTH	: <i>tension type headache</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR D-DIMER DENGAN DERAJAT NYERI KEPALA PADA PASIEN COVID-19

Aan Dwi Prasetyo*, Devi Ariani Sudibyo**, Isti Suharjanti**

*Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Neurologi Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

**Staf Pengajar Departemen SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Latar Belakang: Nyeri kepala adalah salah satu gejala awal COVID-19 yang paling sering (43%). Nyeri kepala pada COVID-19 disebabkan beberapa mekanisme: invasi virus ke kavum nasal, kerusakan endotel dan reseptor ACE2 di endotel (respon neuroinflamasi), serta efek mekanisme badai sitokin. Saat ini biomarker nyeri kepala adalah CGRP, 5HT, melantonin dan susbtansi P, neuroinflamasi pada nyeri kepala juga berkaitan dengan biomarker inflamasi pada COVID-19 yaitu: limfosit, prokalsitonin, ferritin, dan IL-6. D-Dimer adalah hasil dari pemecahan fibrin saat terjadi inflamasi. Sehingga dengan mengetahui kadar D-Dimer dapat menjadi parameter perberatan gejala klinis terutama nyeri kepala pada pasien COVID-19. Studi ini bertujuan untuk mengetahui hubungan peningkatan kadar D-dimer pada penderita COVID-19 yang mengalami nyeri kepala.

Metode: Penelitian ini merupakan analitik observasional dengan rancangan penelitian kohort retrospektif. Subjek penelitian ini adalah semua penderita COVID-19 yang nyeri kepala di RSUD Dr. Soetomo saat periode penelitian yang memenuhi kriteria inklusi, eksklusi, dan drop out. Metode pengambilan subjek penelitian menggunakan total sampling. Data dilihat dari rekam medis.

Hasil: Sejumlah 85 subjek tercatat pada studi ini. Pada data demografik didapatkan rata-rata CT value adalah 23,43, dengan derajat keparahan COVID-19 yang mengalami nyeri kepala terbanyak adalah COVID-19 derajat berat (44,7%). Didapatkan hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar D-Dimer saat perawatan dengan peningkatan derajat nyeri kepala menggunakan skala *Wong Becker Face Scale* ($p = 0,000^{**}$). Kadar D-Dimer yang makin meningkat disertai dengan peningkatan derajat nyeri kepala sebanyak 70,6% pasien. dengan analisis relatif risk menunjukkan bahwa jika D-Dimer meningkat maka derajat nyeri kepala juga ikut meningkat sebesar 2,95 kali (IK 95% 1,404 – 6,197).

Kesimpulan: Terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kadar D-dimer dengan derajat nyeri kepala pada pasien COVID-19.

Kata Kunci: D-dimer, Nyeri kepala, *Wong Becker Face Scale*, COVID-19

ABSTRACT

RELATION BETWEEN D-DIMER LEVEL AND HEAD PAIN DEGREE IN COVID-19 PATIENTS

Aan Dwi Prasetyo*, Devi Ariani Sudibyo**, Isti Suharjanti**

*Participants in Neurology Specialist I Education Program, Faculty of Medicine,
Airlangga University/Dr. Sutomo Surabaya

**Lecturer Staff of SMF Department of Neurology, Faculty of Medicine,
Airlangga University/Dr. Sutomo Surabaya

Background: Headache is one of the most frequent early symptoms of COVID-19 (43%). Headaches in COVID-19 are caused by several mechanisms: viral invasion of the nasal cavities, damage to the endothelium and endothelial ACE2 receptors (neuroinflammatory response), as well as the effects of the cytokine storm mechanism. Currently the biomarkers for headache are CGRP, 5HT, melatonin and substance P. Neuroinflammation in headaches is also related to inflammatory biomarkers in COVID-19, such: lymphocytes, procalcitonin, ferritin, and IL-6. D-Dimer is the result of the breakdown of fibrin during inflammation. So knowing D-Dimer levels can be a parameter of aggravating clinical symptoms, especially headaches in COVID-19 patients. This study aims to determine the relationship between increased D-dimer levels in COVID-19 patients who experience headaches.

Methods: This study was an observational analytic study with a retrospective cohort study design. The subjects of this study were all COVID-19 sufferers who had headaches at Dr. Soetomo during the study period who met the inclusion, exclusion, and drop out criteria. Method of taking research subjects using total sampling. Data seen from medical records.

Results: A total of 85 subjects were enrolled in this study. In demographic data, the average CT value was 23.43, with the degree of severity of COVID-19 experiencing the most headaches being severe degrees of COVID-19 (44.7%). A significant relationship was found between increased levels of D-Dimer during treatment and increased severity of headache using the Wong Becker Face Scale ($p = 0.000^{**}$). Increasing D-Dimer levels were accompanied by increasing degrees of headache in 70.6% patients with relative risk analysis showing that if D-Dimer increased, the degree of headache also increased by 2.95 times (CI 95%). 1.404 – 6.197).

Conclusion: There is a significant relationship between increased D-dimer levels and the degree of headache in COVID-19 patients.

Keywords: D-dimer, Headache, Wong Becker Face Scale, COVID-19