

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Pandemi infeksi *coronavirus disease 19* (COVID-19) telah berlangsung selama lebih dari dua tahun dan telah memberikan dampak yang sangat luas terutama dalam metode diagnostik dan terapi<sup>1</sup>. WHO melaporkan per tanggal 11 Desember 2021 terdapat 5 varian COVID-19 yaitu *alpha* (B.1.1.7), *beta* (B.1.351), *gamma* (P.1), *delta* (B.1.617.2) dan *omicron* (B.1.1.529)<sup>1</sup>. Meskipun dimulai di Cina, dalam waktu yang sangat singkat, infeksi ini telah menyebar ke seluruh dunia. Lebih dari 35 juta orang di 235 negara terinfeksi dan lebih dari 1 juta kasus kematian yang dikonfirmasi hingga 6 Oktober 2020<sup>2</sup>. Beberapa data epidemiologi di Eropa dan di China, gejala umum pada COVID-19 antara lain batuk (50 %), demam (43%), nyeri kepala (7,8%), muntah (3,3 %) dan diare (3,3%)<sup>3</sup>.

Nyeri kepala merupakan gejala awal COVID-19 yang paling sering, tiga studi prospektif dan 10 studi retrospektif melaporkan pasien COVID-19 yang mengalami sakit kepala di proporsi yang berbeda mulai dari 3,7% hingga 43%. Pada penelitian *cross sectional* didapatkan 22,6% dari 106 pasien COVID-19 yang menunjukkan tanda gangguan neurologis berupa nyeri kepala<sup>4,5</sup>. Selain itu, studi *cross-sectional* lain menilai karakteristik semiologis nyeri kepala menunjukkan bahwa 68,3% dari pasien COVID-19 melaporkan nyeri kepala paling sering pada bagian holokranial atau bifrontal<sup>6,7</sup>. Data meta-analisis dari berbagai basis data di China sampai bulan Mei 2021 yang melibatkan 28.438 penyintas COVID-19 dari 35 penelitian menyebutkan, pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dan mengalami

nyeri kepala usia rata-ratanya 46,6 tahun, 57 % laki-laki dan nyeri kepala sebagai gejala awal saat masuk rumah sakit sebesar 47,1 %.

Data pada penelitian epidemiologi menunjukkan terdapat 99 juta pasien COVID-19 yang mengalami nyeri kepala selama fase akut COVID-19 dan terdapat sekitar 16 juta(16,4 %) pasien yang masih mengalami nyeri kepala setelah 6 bulan terkonfirmasi COVID-19. Nyeri kepala yang dirasakan pasien dapat mengganggu aktivitas sehari-hari, mengurangi kualitas hidup pasien serta dapat menambah beban ekonomi. Data ini menunjukkan perlunya membangun kesadaran komunitas medis dan mencegah disparitas dalam perawatan pasien terutama pasien COVID-19. Nyeri kepala pada pasien COVID-19 terkonfirmasi sering terjadi pada fase akut infeksi<sup>8,9</sup>. Nyeri kepala pada pasien COVID-19 diduga karena pelepasan sitokin, kerusakan endotel, aktivasi sistem trigeminovaskular, neuroinflamasi dan atau terjadinya endotelitis pada jaringan limfatik di nasofaring dan orofaring sekitar *Waldeyer's ring*<sup>9,10</sup>. Menurut Fernandes dkk, nyeri kepala tidak hanya sering terjadi pada fase akut infeksi COVID-19 tetapi merupakan gejala sisa COVID-19. Pasien dengan nyeri kepala selama COVID-19 umumnya berusia lebih muda dan memiliki frekuensi demam yang lebih tinggi<sup>5,7</sup>. Pada jurnal *headache and pain* 2020 tentang faktor- faktor yang mempengaruhi nyeri kepala pada pasien COVID-19 rawat inap menunjukkan, bila gejala awal menunjukkan gejala nyeri kepala maka berbanding lurus dengan tingkat mortalitas COVID-19 yang rendah<sup>10</sup>.

Berdasarkan penelitian Durham, 2013 tentang beberapa biomarker yang dapat digunakan untuk mengevaluasi nyeri kepala antara lain : biomarker gen (mutasi CACNA1A, ATP1A, SCN1A pada *Familial hemiplegic migraine*, mutasi gen Syntaxin 1A, *Hypocretin reseptor* 1 dan TNF  $\alpha$  pada migrain tanpa aura. Mutasi

Dopamin  $\beta$ -Hydroxylase dan Methyltetrahydrofolate reductase C677T allele pada migrain dengan aura), biomarker inflamasi antara glutamate, IL-1, IL-6, TNF  $\alpha$ , CRP, faktor von Willebrand, 5 HT dan matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). Biomarker untuk transmisi nyeri dengan mengukur kadar CGRP, 5-Hydroxytryptamine (5HT), melatonin dan substansi P.<sup>9,10,11</sup> Pengukuran biomarker nyeri kepala tersebut dapat menggunakan sampel plasma darah maupun saliva. Terdapat pula beberapa biomarker imaging untuk menilai nyeri kepala salah satunya dengan *fMRI*.<sup>9,10,11</sup>

Beberapa biomarker inflamasi nyeri kepala sangat efektif untuk profilaksis, mengurangi durasi nyeri kepala, frekuensi, perburukan gejala nyeri kepala dan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Beberapa biomarker inflamasi untuk menilai nyeri kepala juga berkaitan erat dengan neuroinflamasi dan perburukan klinis pasien COVID-19 antara lain limfosit, CRP, D-Dimer, prokalsitonin, ferritin, dan IL-6. Peningkatan kadar D-Dimer pada pasien COVID-19 disebabkan oleh respons inflamasi terhadap infeksi virus, disfungsi sel endotel yang meningkatkan produksi trombin<sup>8,9,10</sup>. Saat ini, penelitian tentang D-Dimer banyak dihubungkan dengan perburukan dan mortalitas pasien COVID-19, seperti yang dituliskan Siprianus Ugroseno et al, 2021 tentang parameter koagulopati dan hematologik sebagai prediktor survival pasien COVID-19.<sup>11,12</sup> Hubungan antara meningkatnya kadar D-Dimer dan mortalitas menunjukkan pentingnya deteksi D-Dimer pada pasien dengan COVID-19. D-Dimer meningkat pada pasien pada semua kelompok umur dengan COVID-19. Pada penelitian analisis multivariat di China didapatkan pasien COVID-19 dengan nyeri kepala akan terjadi peningkatan CRP, abnormal platelet, limfositopenia dan peningkatan D-Dimer.<sup>8,9,11</sup> Keempat indikator inilah

yang saat ini sering dipakai acuan untuk menilai *cytokine storm* pada pasien COVID-19. Deteksi kadar D-Dimer juga dapat sebagai biomarker untuk menilai perburukan nyeri kepala pada pasien COVID-19, karena D-Dimer adalah hasil akhir dari proses penguraian fibrin saat terjadi inflamasi. Saat ini, belum ada penelitian yang menghubungkan kadar D-Dimer terhadap derajat nyeri kepala. Tes kadar D-Dimer sangat mudah dilakukan dan sering dilakukan di rumah sakit di Indonesia, selain salah satunya untuk *screening* kondisi pasien COVID-19 juga digunakan untuk menilai perbaikan klinis pasien COVID-19 selama perawatan. Penilaian kadar D-Dimer terhadap derajat nyeri kepala ini juga dapat membuka jalan terhadap penanganan COVID-19 yang lebih baik dan komprehensif. Berdasarkan hal tersebut peneliti berpendapat perlunya dilakukan penelitian lebih mendalam untuk menilai hubungan antara kadar D-Dimer dengan derajat nyeri kepala pada pasien COVID-19.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan antara peningkatan kadar D-Dimer dengan derajat nyeri kepala pada pasien COVID-19?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Untuk mengetahui hubungan antara peningkatan kadar D-Dimer dengan derajat nyeri kepala pada pasien COVID-19.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Untuk mengetahui prevalensi pasien COVID-19 yang mengalami nyeri kepala
2. Untuk mengetahui kadar D-Dimer pada pasien COVID-19
3. Untuk mengetahui derajat nyeri kepala pada pasien COVID-19
4. Untuk mengetahui peningkatan kadar D-Dimer pada penderita COVID-19 yang mengalami nyeri kepala.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat baik bagi pasien, peneliti, institusi, dan ilmu pengetahuan. Manfaat yang diharapkan berupa:

#### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Penelitian ini dapat memberi informasi dan pengetahuan tentang hubungan kadar D-Dimer dengan derajat nyeri kepala pada pasien COVID-19.

#### **1.4.2 Manfaat praktis/ klinis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu alat penanda perubahan derajat nyeri kepala dan dapat sebagai acuan pemilihan tatalaksana serta pencegahan terjadinya nyeri kepala pada pasien COVID-19.