

Artikel Penelitian

Hubungan Kadar D-dimer dengan Kejadian *Post-COVID Neurological Syndrome* pada Pasien COVID-19

Rita Mulyana,^{1*} Dessy R. Emril,¹ Endang Mutiawati,¹ Nurrahmah Yusuf,² Fauzul Husna³

¹Prodi/Departemen Neurologi, ²Prodi/Departemen Pulmonologi
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala / RSUD Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh,
³Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

Penulis Korespondensi: ritamulyana67@gmail.com
Diterima 25 Oktober 2022; Disetujui 26 Mei 2023
<https://doi.org/10.23886/ejki.11.234.19>

Abstrak

Gejala neurologis pasca-COVID-19 seperti kelelahan, gangguan penciuman, gangguan pengecapan, nyeri kepala, gangguan tidur, dan mialgia dapat bertahan lama setelah COVID-19, yang terjadi tiga minggu bahkan lebih dari 12 minggu yang disebut *Post-COVID Neurological Syndrome* (PCNS). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar D-dimer dan PCNS pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Penelitian ini adalah penelitian deskriptif-analitik dengan menggunakan desain penelitian cross sectional. Penelitian dilakukan pada bulan November 2021 sd. April 2022 di Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin, dengan jumlah sampel adalah 100 sampel. Pengumpulan data dari pasien COVID-19 berusia <65 tahun yang pernah dirawat bulan Juli sd. September 2021, dilakukan wawancara menggunakan kuesioner setelah tiga sampai enam bulan rawatan. Pengolahan data dengan analisis bivariat menggunakan uji tabulasi silang Chi-Square dengan nilai signifikansi 0,05 atau tingkat kepercayaan 95%, dan dilanjutkan dengan uji korelatif Spearman. Gejala PCNS diantaranya gangguan penciuman, gangguan pengecapan, nyeri kepala, gangguan tidur, mialgia, dan yang paling banyak terdapat pada gejala kelelahan (89%). Analisis hasil tabulasi silang didapat bahwa terdapat hubungan kadar D-dimer dengan kejadian PCNS ($p = 0,000$). Uji korelatif Spearman didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar D-dimer terhadap kejadian PCNS ($p = 0,003$) dengan kekuatan korelasi yang rendah ($r = 0,293$) dan arah korelasi yang positif. Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar D-dimer terhadap kejadian PCNS yang menunjukkan kondisi hiperkoagulabilitas pada PCNS.

Kata kunci: COVID-19, Post Covid Neurological Syndrome, kadar D-dimer.

The Relationship D-dimer Level with Post-COVID Neurological Syndrome in COVID-19 Patients

Abstract

Post-COVID-19 neurological symptoms such as fatigue, olfactory disturbances, taste disturbances, headaches, sleep disturbances, and myalgias can persist long after COVID-19, which occurs three weeks or even more than 12 weeks, which is called *Post-COVID Neurological Syndrome* (PCNS). This study aims to determine the relationship between D-dimer and PCNS levels in COVID-19 patients at Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. This research is a descriptive-analytic study using a cross-sectional research design. Research was conducted in November 2021 sd. April 2022 at Dr. General Hospital. Zainoel Abidin, with a total sample of 100 samples. Data collection from COVID-19 patients aged <65 years who had been treated from July to. September 2021, an interview using a questionnaire was conducted after three to six months of treatment. Data processing by bivariate analysis using the Chi-Square cross tabulation test with a significance value of 0.05 or a 95% confidence level, and followed by Spearman's correlative test. PCNS symptoms include olfactory disturbances, taste disturbances, headaches, sleep disturbances, myalgias, and the most common are symptoms of fatigue (89%). Analysis of the cross-tabulation results showed that there was a relationship between D-dimer levels and the incidence of PCNS ($p = 0.000$). Spearman's correlative test found a significant relationship between D-dimer levels and the incidence of PCNS ($p = 0.003$) with a low correlation strength ($r = 0.293$) and a positive direction of correlation. There is a significant relationship between D-dimer levels and the incidence of PCNS which indicates hypercoagulability in PCNS.

Keywords: COVID-19, Post Covid Neurological Syndrome, D-dimer.

Pendahuluan

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) adalah penyakit pernapasan yang disebabkan oleh infeksi virus Corona (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 / SARS-CoV-2). Salah satu masalah paling kritis terkait COVID-19 adalah tingginya tingkat penyebaran, jutaan orang telah terinfeksi di seluruh dunia, dan tercatat ratusan ribu kematian.¹ Sejumlah besar pasien dengan COVID-19 memiliki gejala terkait COVID-19 setelah fase akut yaitu gejala pernafasan, maupun gejala neurologis. Kondisi pasca-COVID ini disebut sindrom pasca-COVID-19, COVID-19 lama, atau pasca-COVID-19-akut. Definisi pasca-COVID-19 akut merupakan gejala yang terjadi lebih dari tiga minggu sejak timbulnya gejala pertama dan COVID-19 kronis lebih dari 12 minggu. Gejala neurologis yang terkait dengan COVID-19 termasuk gangguan penciuman (anosmia), gangguan pengecapan (ageusia), dan nyeri kepala dapat bertahan lama setelah COVID-19 akut. Banyak penyintas COVID-19 mengalami gejala fisik persisten seperti kelelahan, nyeri kepala, gangguan tidur, gangguan penciuman, dan gangguan pengecapan.^{2,3}

Manifestasi pasca-COVID-19 tercatat sekitar 90% dari subjek yang pulih, dengan berbagai gejala dan kondisi yang bervariasi hingga kondisi yang lebih kritis seperti stroke, gagal ginjal, dan fibrosis paru. Sebagian besar pasien yang terinfeksi mengalami pemulihan penuh setelah infeksi COVID-19. Namun, sebagian besar pasien yang telah terinfeksi SARS-CoV-2 terus memiliki gejala lama setelah mereka pulih dari fase awal penyakit COVID-19, yang disebut COVID-19 jangka panjang, yaitu orang yang telah terinfeksi SARS-CoV-2 tetapi belum sepenuhnya pulih selama beberapa minggu.^{1,4-6}

Gejala neurologis jangka panjang yang paling sering pada pasien adalah nyeri kepala, dan gangguan tidur. Selain itu, gangguan kognitif umum, juga diamati hingga enam bulan masa tindak lanjut. Pada dua bulan masa tindak lanjut, 58,7% dari 179 pasien COVID-19 ringan hingga berat menunjukkan gangguan neurokognitif sedang. Pada tindak lanjut yang lebih lama selama enam bulan, Pilotto dkk⁹, secara retrospektif menganalisis 165 pasien COVID-19 sedang hingga berat, menunjukkan bahwa gejala jangka panjang ini bertahan pada sekitar 37% pasien.^{4,7-9}

Sejumlah artikel melaporkan gejala neurologis pasca-COVID-19 perlu dikenali yaitu Sindrom Neurologis Pasca-COVID-19 atau Post-COVID Neurological Syndrome (PCNS) dan perlu

pemantauan berkelanjutan semua kasus COVID-19 untuk gejala sindrom neuropsikiatri, terlepas dari tingkat keparahan klinis infeksi akut. Gejala pasca-COVID-19 belum dipelajari secara detail, namun penelitian yang dilakukan Goertz dkk¹² menyatakan bahwa laporan media sosial dari sekitar 2000 pasien di Belgia dan Belanda yang sebelumnya memiliki gejala COVID-19 ringan hingga tanpa gejala, gejala berkelanjutan hingga hitungan bulan, membutuhkan pengobatan berkelanjutan untuk gejala PCNS.¹⁰

Identifikasi dini kemungkinan prognosis sangat penting untuk diagnosis klinis dan pengobatan pasien COVID-19. Dalam studi prospektif pasien COVID-19 sebelumnya, terdapat perubahan dinamis pada indeks fungsi pembekuan darah perifer seperti D-dimer (DD), waktu protrombin (PT), waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT), dan fibrinogen (Fg). Penelitian lain menemukan bahwa kadar D-dimer khususnya, dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan dan prognosis COVID-19.¹⁵

Peningkatan kadar D-dimer terbukti berhubungan dengan kematian pada pasien COVID-19 dari penelitian yang dilakukan oleh Valerio dkk¹⁶. D-dimer dan parameter inflamasi sering digunakan sebagai penanda keparahan COVID-19. Sebuah analisis retrospektif, menyatakan bahwa terdapat tingkat perubahan dinamis kadar D-dimer dan protein C-reaktif (CRP) pada pasien yang pulih dibanding yang tidak pulih setelah dirawat akibat COVID-19 yang dikonfirmasi dengan laboratorium dan pencitraan di rumah sakit sejak awal wabah dan diikuti sampai keluar atau meninggal.^{16,17} Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan D-dimer sebagai prediktor luaran hasil yang buruk pada pasien COVID-19, namun masih sedikit penelitian tentang dampak D-dimer terhadap PCNS. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar D-dimer dan PCNS pada pasien COVID-19.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif-analitik dengan menggunakan desain penelitian cross sectional. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien COVID-19 yang dirawat di RSUDZA Banda Aceh pada bulan Juli sd. September 2021. Penelitian dilaksanakan dari tanggal 1 Januari 2022 - 30 April 2022 di Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19 di RSUDZA Banda Aceh dan dengan pendekatan

probability sampling menggunakan metode simple random sampling yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Data diperoleh dari rekam medis dan wawancara terhadap pasien pasca-COVID-19 yang pernah dirawat di Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin pada bulan Juli sd. September 2021. Adapun kriteria inklusinya adalah pasien pasca-COVID-19 yang pernah dirawat di Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin pada bulan Juli sd. September 2021, dilakukan pemeriksaan laboratorium kadar D-dimer saat dirawat di Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin pada bulan Juli sd. September 2021, berusia <65 tahun, berdomisili di Banda Aceh dan Aceh Besar, dan bersedia menjadi subjek penelitian atau keluarga yang mewakili menyetujui pasien menjadi subjek penelitian. Sedangkan kriteria eksklusinya adalah data pasien pasca-COVID-19 yang tidak lengkap.

Penelitian ini menilai karakteristik kadar D-dimer pada subjek penelitian sebagai variabel independen berdasarkan kategori normal (<500 ng/ml), risiko rendah (500-1000 ng/ml), risiko sedang (1000-2000 ng/ml), dan risiko tinggi (>2000 ng/ml).¹⁵ Sedangkan variabel dependen adalah PCNS dengan penilaian menggunakan kuesioner lalu dinilai berdasarkan kategori normal (skor 0), ringan (skor 1-10), sedang (skor 11-20), dan berat (skor 21-30).

Berdasarkan perhitungan besar sampel penelitian, dengan N (total populasi) 615, 1- α (tingkat kepercayaan) 95%, P (estimasi proporsi pada populasi) 0,5, dan d (besar penyimpangan yang ditoleransi) 0,1, maka didapatkan besar sampel 84 orang. Untuk mengantisipasi informasi yang kurang tepat atau kemungkinan drop out, maka jumlah sampel penelitian ditambah 10%, sehingga jumlah sampel menjadi 92 orang. Pada penelitian ini sampel yang dikumpulkan adalah 100 orang.

Setelah itu, peneliti mendata pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh pada Bulan Juli-September 2021. Kemudian memilih responden sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi untuk menjadi sampel penelitian. Selanjutnya, meminta kesediaan responden untuk diwawancara dan bertemu langsung via telfon. Selanjutnya responden yang bersedia di wawancara menggunakan kuesioner PCNS untuk mendapatkan data klinis pada pasien. Kuesioner PCNS tersebut

diadopsi dari kuesioner lain¹⁸ dan sudah dilakukan uji validitas dan reliabilitasnya. Teknik korelasi yang digunakan untuk menguji validitas butir pertanyaan dalam penelitian ini adalah uji korelasi dengan melihat kolom corrected item correlation, didapatkan koefisien korelasi >0,4438 maka item yang diuji dianggap valid. Pengujian reliabilitas dilakukan dengan cara menguji coba instrumen sekali saja, kemudian dilakukan analisis dengan menggunakan analisis statistik Alpha Cronbach, didapatkan koefisien reliabilitas bernilai positif dan >0,6 yang menyatakan bahwa keseluruhan butir pertanyaan reliabel secara statistik.

Data identitas dan demografi diperoleh dari rekam medis dan hasil wawancara terhadap pasien. Data kadar D-dimer diperoleh berdasarkan hasil pemeriksaan darah pasien yang diperiksa dari hasil laboratorium darah. Seluruh data dicatat pada lembar penelitian dan dianalisis secara univariat dan bivariat. Pengolahan dan analisis data menggunakan software SPSS. Analisis univariat digunakan untuk menilai dan mengetahui karakteristik pasien, kategori COVID-19 dan PCNS, dan gambaran kadar D-dimer pada pasien COVID-19 di RSUD dr. Zainoel Abidin. Analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara kadar D-dimer dengan kejadian PCNS dengan uji tabulasi silang Chi-Square dengan nilai signifikansi 0,05 atau tingkat kepercayaan 95%, dilanjutkan dengan menentukan kekuatan dan arah korelasi menggunakan uji korelatif Spearman. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan komite etik (383/EA/FK-RSUDZA/2021) Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

Hasil

Tabel 1 menunjukkan bahwa pada subjek penelitian ini, usia penderita COVID-19 paling banyak terjadi pada usia 56-65 tahun 39 kasus (39%), perempuan lebih banyak 52 kasus (52%) daripada laki-laki, dengan kelompok pendidikan paling banyak terjadi pada kelompok pendidikan SMA 45 kasus (45%), dengan lama rawatan selama menderita COVID-19 paling banyak terjadi pada >7 hari 57 kasus (57%). Sebanyak 54 kasus (54%) subjek yang tidak memiliki komorbid paling banyak. Adapun karakteristik PCNS dan D-dimer ditunjukkan dalam Tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik Pasien COVID-19 di RSUDZA Banda Aceh Periode Juli - September 2021

Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Umur (tahun)		
17-25	1	
26-35	13	
36-45	21	
46-55	26	
56-65	39	
Jenis kelamin		
Laki-laki	48	48
Perempuan	52	52
Pendidikan		
SD	3	3
SMP	10	10
SMA	45	45
PT	42	42
Lama rawatan (hari)		
1-3	7	7
4-7	36	36
>7	57	57
Komorbid		
Ada	46	46
Tidak ada	54	54

Tabel 2. Karakteristik PCNS dan D-dimer di RSUDZA Banda Aceh

Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Derajat COVID-19		
Sedang	75	75
Berat	24	24
Kritis	1	1
Gejala PCNS		
Kelelahan	89	89
Nyeri kepala	83	83
Gangguan penciuman	41	41
Gangguan pengecap	31	31
Gangguan tidur	56	56
Mialgia	87	87
Jumlah gejala PCNS		
Tidak ada gejala	2	2
Satu gejala	7	7
Dua gejala	8	8
Tiga gejala	20	20
Empat gejala	25	25
Lima gejala	23	23
Enam gejala	15	15
Kategori PCNS		
Normal	2	2
Ringan	88	88
Sedang	10	10
Berat	0	0
Kategori D-dimer		
Normal	21	21
Risiko rendah	31	31
Risiko sedang	22	22
Risiko tinggi	26	26

Kelompok derajat COVID-19 paling banyak terjadi pada derajat sedang 75 kasus (75%), dengan jumlah gejala PCNS paling banyak pada kelompok empat gejala 25 kasus (25%). Gejala PCNS yang paling banyak terdapat pada gejala kelelahan 89 kasus (89%), diikuti mialgia 87 kasus (87%), nyeri kepala 83 kasus (83%), gangguan tidur 56 kasus (56%), gangguan penciuman 41 kasus (41%), dan gangguan pengecapian 31 kasus (31%), dengan kelompok PCNS paling banyak terjadi pada kategori ringan

88 kasus (88%). Kelompok hasil kadar D-dimer yang paling banyak terjadi pada kelompok risiko rendah 31 kasus (31%).

Penelitian bertujuan menganalisis hubungan kadar D-dimer terhadap kejadian PCNS dengan menggunakan tingkat kepercayaan sebesar 0,05. Untuk menghindari nilai yang tidak proporsional maka peneliti menggabungkan kategori D-dimer risiko rendah dan sedang, serta kategori PCNS normal dan ringan (Tabel 3).

Tabel 3. Hubungan Kadar D-dimer terhadap PCNS di RSUDZA

Kategori kadar D-dimer	Kategori PCNS				p
	Normal-ringin		Sedang		
	n	%	n	%	
Normal	21	100	0	0	0,000
Risiko rendah-sedang	51	96,2	2	3,8	
Risiko tinggi	18	69,2	8	30,8	

Berdasarkan analisis hasil tabulasi silang didapat bahwa terdapat hubungan kadar D-dimer dengan kejadian PCNS yang memiliki nilai $p=0,000$ (chi square). Untuk menentukan seberapa kuat hubungan antara hubungan kadar D-dimer dengan kejadian PCNS dilakukan uji korelatif Spearman, disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar D-dimer dengan kejadian PCNS ($p = 0,003$), dengan kekuatan korelasi rendah ($r = 0,293$) dan arah korelasi positif (makin tinggi kadar D-dimer maka makin tinggi kejadian PCNS).

Diskusi

Penelitian ini dilakukan pada pasien yang pernah menderita COVID-19. Berdasarkan data karakteristik responden penelitian ditemukan 100 pasien PCNS sebagai subjek penelitian dengan usia paling banyak terjadi pada usia lansia yaitu 56-65 tahun sebanyak 39 kasus (39%). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Ahmad dkk¹⁹, dari 59 pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 yang termasuk dalam studi, usia berkisar antara 16 hingga 80 tahun dengan rata-rata usia 39,44 tahun. Data yang lain juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Augustin dkk²⁰, bahwa usia rata-rata adalah 43 tahun (rentang usia 31-54 tahun). Penelitian yang dilakukan oleh Fernandez dkk²¹, dari total sampel penderita COVID-19 sebanyak 24.255, 15.244 dirawat di rumah sakit

(usia: $48,6 \pm 17,4$) sedangkan 9011 (usia: $44,3 \pm 14,8$) tidak dirawat di rumah sakit. Usia lanjut berisiko tinggi untuk COVID-19 pasca-akut, termasuk yang memiliki penyakit berat selama COVID-19 akut dan / atau membutuhkan perawatan di ICU, yang paling rentan terhadap komplikasi terutama orang tua yang memiliki komorbiditas organ.²²

Pada penelitian ini didapatkan lebih banyak jenis kelamin perempuan 52 pasien (52%) daripada laki-laki 48 pasien (48%). Hasil penelitian ini sesuai dengan data epidemiologi PCNS yang dilakukan oleh Boesl dkk²³, dimana dijumpai lebih banyak pada perempuan sebesar 67% dibandingkan laki-laki 33% pada 100 subjek penelitian. Data ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Fernandez dkk²¹, dari jumlah pasien 24.255 lebih banyak pada perempuan 52,26% dan dari jumlah pasien 9011 lebih banyak pada perempuan 70,2% dengan sisanya adalah laki-laki. Data yang lain juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Augustin dkk²⁰, dari jumlah pasien 958, lebih banyak pada perempuan 513 pasien dan laki-laki 445 pasien. Hal ini tidak dapat dijelaskan secara ilmiah, namun beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa dikarenakan perempuan lebih terbuka dan cenderung melaporkan gejala yang dirasakannya kepada dokter.²⁰

Hasil penelitian berdasarkan lama rawatan paling banyak pada lama rawatan >7 hari 57 kasus (57%). Hal ini berkaitan dengan beratnya gejala COVID-19 yang dirasakan oleh penderita, sehingga

menimbulkan gejala yang menetap (PCNS)s. Data ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fernandez dkk²¹, rata-rata penderita COVID-19 yang dirawat di rumah sakit 12,5 hari (SD 6,8), dan yang dirawat di ruang ICU sebanyak 8% (15 ± 14,6 hari).

Hasil penelitian berdasarkan kelompok komorbid didapatkan paling banyak pada penderita COVID-19 yang tidak memiliki komorbid 54 kasus (54%), hal ini dikarenakan penderita COVID-19 yang memiliki komorbid lebih banyak yang meninggal dan menjadi kriteria eksklusi pada penelitian ini. Komorbid yang terdapat pada subjek penelitian diantaranya; penyakit kardiovaskular (Coronary Artery Disease, Unstable Angina Pectoris, Heart Failure, Old Myocard Infark, dan Sinus Ventrikel Takikardi), diabetes, hipertensi, penyakit ginjal (CKD stage V, abses renal, acute renal failure), penyakit hati (hepatitis, insufisiensi hepar, sirosis hepatis), Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), penyakit Cerebrovascular (stroke), asma, dan TB paru.

Hasil penelitian berdasarkan derajat COVID-19 didapatkan paling banyak terdapat pada derajat sedang 75 kasus (75%), sama halnya seperti kelompok komorbid, dikarenakan penderita COVID-19 derajat berat dan kritis lebih banyak yang meninggal dan menjadi kriteria eksklusi pada penelitian ini.

Pada penelitian ini didapatkan empat gejala PCNS paling banyak yaitu gejala kelelahan 89 kasus (89%), mialgia 87 kasus (87%), nyeri kepala 83 kasus (83%), dan gangguan tidur (56%), diikuti dua gejala lainnya yaitu gangguan penciuman (41%), dan gangguan pengecap (31%), dengan subjek penelitian yang paling banyak memiliki empat gejala PCNS (25%). Penelitian yang dilakukan oleh Salamanna dkk⁴ dengan sampel 143 pasien rawat inap dengan gejala ringan hingga berat yang keluar dari rumah sakit setelah COVID-19 dan yang memiliki dua hasil tes negatif untuk SARS-CoV-2. Rata-rata dua bulan setelah timbulnya gejala awal, hanya 12,6% yang benar-benar bebas dari gejala terkait COVID-19, sementara 32% memiliki satu atau dua gejala dan 55% memiliki tiga atau lebih.⁴

Penelitian lain oleh Stefanou dkk²⁴, yang menemukan bahwa setelah enam bulan infeksi COVID-19 akut, pasien mengeluhkan sedikitnya salah satu gejala dari kelelahan, mialgia, gangguan tidur, gangguan penciuman dan pengecap, dan nyeri kepala. Menurut the National Institute of Health (NIH) bahwa gejala paling umum sequele post-SARS-CoV-2 akut adalah gejala kelelahan, nyeri kepala, mialgia, dan gejala umum seperti batuk, sesak nafas dan demam. Penelitian yang

dilakukan oleh Moghimi dkk²⁵, pada 1733 pasien COVID-19, 76% pasien masih memiliki gejala setelah enam bulan rawatan, yaitu kelelahan (63%), gangguan tidur (22%), gangguan penciuman dan pengecap (11 dan 9%). Data ini juga sejalan dengan meta-analisis oleh Fernandez dkk²⁶, gejala post-COVID-19 pada 60 hari setelah rawatan adalah gejala kelelahan (53,9%), dan gangguan penciuman (11,5%). Setelah ≥90 hari rawatan gejala kelelahan (38,5%), dan mialgia (9,7%).

Penelitian meta-analisis lainnya oleh Alkoydami dkk²⁷, didapatkan gejala post-COVID paling umum pada 3-6 bulan setelah rawatan adalah gejala kelelahan (32%), dan gangguan tidur (24%), setelah 6-9 bulan rawatan gejala kelelahan (45%), dan gangguan tidur (36%), setelah 9-12 bulan rawatan gejala kelelahan (37%), dan setelah >12 bulan rawatan gejala kelelahan (41%), gangguan tidur (30%), dan mialgia (22%). Penelitian lain oleh Ahmad dkk¹⁹, setelah tujuh bulan rawatan gejala paling umum post-COVID-19 adalah nyeri kepala 27 (46%) diikuti gejala kelelahan 8 (13,5%). Penelitian meta-analisis oleh Stefanou dkk²⁴, dari 47.910 pasien post-COVID-19 yang masih memiliki gejala kelelahan (58%), nyeri kepala (44%), gangguan penciuman (21%), dan gangguan pengecap (23%). Penelitian lainnya oleh Mirawati dkk²⁸, gejala PCNS paling banyak mialgia (80,65%), gangguan penciuman (41,9%), dan nyeri kepala (19,35%).

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan kadar D-dimer terhadap kejadian PCNS dengan menggunakan tingkat kepercayaan sebesar 0,05. Hasil analisis tabulasi silang menunjukkan hubungan kadar D-dimer terhadap kejadian PCNS yang memiliki p value 0,025 dan 0,003. Penelitian menemukan bahwa hasil pemeriksaan kedua kadar D-dimer yang paling banyak adalah risiko ringan (kadar D-dimer 500-1000 ng/ml). Berdasarkan uji Spearman menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar D-dimer terhadap kejadian PCNS ($p = 0,003$), dengan kekuatan korelasi rendah ($r = 0,293$) dan arah korelasi positif (makin tinggi kadar D-dimer maka makin tinggi kejadian PCNS). Hal ini mungkin disebabkan oleh subjek dalam penelitian ini paling banyak pada pasien PCNS kategori ringan dan kategori kadar D-dimer risiko rendah sehingga kekuatan korelasi menjadi rendah. Selain itu juga kemungkinan terdapat faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi kekuatan korelasi tersebut, misalnya faktor koagulasi selain kadar D-dimer.

Mirawati dkk²⁸, 2021 menilai hubungan antara kadar D-dimer dan gejala neurologi post-

COVID-19 pada 31 pasien yang pernah dirawat setelah enam bulan. Berdasarkan analisis regresi ordinal multivariat, terdapat korelasi yang signifikan antara tingkat kadar D-dimer dan gejala neurologis post-COVID-19 (OR = 1,05; p = 0,020). Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara kadar D-dimer dan tingkat keparahan COVID-19, namun belum ada penelitian yang menunjukkan hubungan kadar D-dimer dengan gejala post-COVID. Semakin tinggi kadar D-dimer maka semakin tinggi kejadian post-COVID.²⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Yao dkk³⁰, menunjukkan bahwa tingkat kadar D-dimer meningkat secara signifikan dengan meningkatnya keparahan COVID-19 yang ditentukan oleh stadium klinis (Kendall's tau-b = 0,374, p = 0,000) dan CT dada (Kendall's tau-b = 0,378, p = 0,000). Penelitian oleh Poudel dkk²⁹ juga menunjukkan kadar D-dimer sebagai biomarker keparahan COVID-19 yang dapat berlangsung lama bahkan setelah post-COVID-19. Peningkatan kadar D-dimer (> 500 ng/ml) diamati pada 25,3% pasien hingga empat bulan pasca-infeksi SARS-CoV-2 yang dilakukan oleh Townsend dkk³¹. Pada analisis univariat, peningkatan kadar D-dimer lebih sering terjadi pada pasien COVID-19 yang memerlukan perawatan di rumah sakit dan pada pasien berusia lebih dari 50 tahun (p < .001). Peningkatan kadar D-dimer relevan dalam patogenesis COVID-19 yang panjang dan memiliki implikasi untuk manajemen klinis pasien.³¹ Pretorius dkk³² melakukan penelitian untuk mengetahui gejala sisa dari penderita post-COVID-19, yang menunjukkan bahwa sampel plasma dari penderita post-COVID-19 masih mengandung deposit anomali (amiloid) yang besar (microclots), dan resisten terhadap fibrinolisis. Peningkatan substansial pada $\alpha(2)$ -antiplasmin ($\alpha 2AP$), berbagai rantai fibrinogen, serta Serum Amiloid A (SAA) merupakan komponen terjadinya koagulasi infeksi COVID-19 dan infeksi fenotipe yang tersisa dari post-COVID-19.³²

Osawa dkk³³ mengungkapkan bahwa COVID-19 berhubungan dengan koagulopati yang mengakibatkan peningkatan kadar D-dimer, yang dikaitkan dengan kejadian tromboemboli, peningkatan fibrinolisis, terjadinya koagulasi pada pembuluh darah, kejadian trombus vaskular, dan kerusakan jaringan yang dapat menjadi penyebab munculnya gejala klinis yang berat pada pasien COVID-19. Pada saat ini, tidak ada konsensus mengenai batas level kadar D-dimer untuk memprediksi prognosis pasien COVID-19. Namun, penelitian lain menyatakan bahwa COVID-19 terkait dengan peningkatan kejadian trombosis,

meskipun korelasinya dengan peningkatan kadar D-dimer masih belum jelas. Terdapat signifikan heterogenitas antara studi tentang kadar D-dimer dan COVID-19.³³

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dijelaskan sebelumnya, terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian ini diantaranya; hasil wawancara terhadap pasien PCNS dapat terjadi bias oleh karena terdapat faktor-faktor lain yang mempengaruhi sebelum dilakukan wawancara, dan penelitian ini tidak dapat menentukan kurva ROC cut off dari kadar D-dimer oleh karena menggunakan desain penelitian cross sectional.

Kesimpulan

Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar D-dimer terhadap kejadian PCNS dengan kekuatan korelasi yang rendah dan arah korelasi yang positif. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan dengan keadaan hiperkoagulabilitas. Untuk itu diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai diagnosis dan tatalaksananya.

Daftar Pustaka

1. Kamal M, Abo M, Amal O, Haitham H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J of Clin Practice*. 2021;1-5. Doi: 10.1111/ijcp.13746
2. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *Int J of Med*. 2021;1-4. doi:10.1093/qjmed/hcab007
3. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370. doi:10.1136/bmj.m3026
4. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 syndrome : the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. 2021;8:653516. doi:10.3389/fmed.2021.653516
5. Oliveira A, Walisson P, Lucas J, Atila S, Brandao R, Elizabeth M. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*. 2020:27-32. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2020.05.008>
6. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD, Li TS, Antonio G, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005;60:401-409. doi:10.1136/thx.2004.030205
7. Caronna E, Ballvé A, Llauredó A, Gallardo VJ, Ariton DM, Lallana S, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia*. 2020;40:1410-1421. doi:10.1177/0333102420965157

8. Galal I, Hussein A, Amin MT, Saad MM, Zayan HE, Abdelsayed MZ, et al. Determinants of Persistent Post COVID-19 symptoms: value of a Novel COVID-19 symptoms score. *Egypt J Bronchol.* 2021;0-3. doi: <https://doi.org/10.1186/s43168-020-00049-4>
9. Pilotto A, Cristillo V, Piccinelli SC, Zoppi N, Bonzi G, Sattin D, et al. COVID-19 severity impacts on long-term neurological manifestation after hospitalisation. *Neu Sci.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.27.20248903>
10. Wijeratne T, Health W, Crewther S. COVID-19 and long-term neurological problems: Challenges ahead with Post-COVID-19 Neurological Syndrome. *Aust J Gen Pract.* 2021;50. doi: 10.31128/AJGP-COVID-43. PMID: 33543150.
11. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: Clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020;143:3104-3120. doi:10.1093/brain/awaa240
12. Goërtz YMJ, Herck M Van, Delbressine JM. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection : the post-COVID-19 syndrome ?. *ERJ Open Res.* 2020;6:00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
13. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2020;12:10-12. doi:10.1186/s13195-020-00640-3
14. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neurol Sci.* 2020;419:117179. doi:10.1016/j.jns.2020.117179
15. He X, Yao F, Chen J, Wang Y, Fang X, Lin X, et al. The poor prognosis and influencing factors of high D - dimer levels for COVID - 19 patients. *Sci Rep.* 2021;1-7. doi:10.1038/s41598-021-81300-w
16. Valerio L, Ferrazzi P, Sacco C, Ruf W, Kucher N, Konstantinides SV, et al. Course of D-dimer and c-reactive protein levels in survivors and nonsurvivors with covid-19 pneumonia: a retrospective analysis of 577 patients. *Thromb Haemost.* 2021;121:98-101. doi:10.1055/s-0040-1721317
17. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021;9:129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X..
18. Sivan M, Halpin S, Gee J. Assessing long-term rehabilitation needs in COVID-19 survivors using a telephone screening tool (C19-YRS tool). *Adv in Clin Neurosci and Rehab.* 2020;14-17. doi: <https://doi.org/10.47795/nele5960>
19. Ahmad SA, Mohammed SH, Abdulla BA, Salih BK, Hassan MN, Salih AM, et al. Post COVID – 19 neurological disorders; a single center experience; a case series. *Ann Med Surg.* 2022. doi:10.1016/j.amsu.2022.103508
20. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Giesemann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Heal - Eur.* 2021;6:1-8. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100122
21. C´esar Fernandez-de-las-Peñas ´, Domingo Palacios-Cena ´ VG-M´, Lidiane LF, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, Navarro-Santana M. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2021;55-70. doi: 10.1016/j.ejim.2021.06.009. PMID: 34167876; PMCID: PMC8206636.
22. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Steven JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021:601-615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z
23. Boesl F, Audebert H, Endres M, Pruss H, Franke C. A neurological outpatient clinic for patients with post-covid-19 syndrome — a report on the clinical presentations of the first 100 patients. 2021:10-13. doi:10.3389/fneur.2021.738405
24. Stefanou M, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome : a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13. doi: 10.1177/20406223221076890. PMID: 35198136; PMCID: PMC8859684.
25. Moghimi N, Napoli M Di, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, et al. The neurological manifestations of post-acute sequelae of sars-cov-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21:44. doi: 10.1007/s11910-021-01130-1. PMID: 34181102; PMCID: PMC8237541.
26. Fernández-de-las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Palacios-Cena D, Florencio LL, Guerrero AL, et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study. *Cephalalgia.* 2021;41:1332-1341. doi: 10.1177/033310242111020404. PMID: 34134526; PMCID: PMC8212025.
27. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:657-666. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.014. PMID: 35124265; PMCID: PMC8812092.
28. Mirawati DK, Budianto P, Danuaji R. Long-COVID neurological symptoms are associated with D-dimer levels in COVID-19 patients. *Univ Med.* 2022;41:169-175. doi: <https://doi.org/10.18051/UnivMed.2022.v41.169-175>
29. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One.* 2021;16:1-13. doi:10.1371/journal.pone.0256744

30. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. *J Intensive Care*. 2020;8:1-11. doi:10.1186/s40560-020-00466-z
31. Townsend L, Fogarty H, Dyer A. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1064-1070. doi:10.1111/jth.15267
32. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:1-18. doi:10.1186/s12933-021-01359-7
33. Osawa I, Okamoto K, Ikeda M, Otani A, Wakimoto Y, Yamashita M, et al. Dynamic changes in fibrinogen and D-dimer levels in COVID-19 patients on nafamostat mesylate. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(3):649-656. doi:10.1007/s11239-020-02275-5