

**LITERATURE REVIEW**

**DESEMBER 2022**

**ANALISIS KEJADIAN KOAGULOPATI  
PADA PASIEN *CORONAVIRUS DISEASE 2019* ( COVID-19 )**

***LITERATURE REVIEW***



**OLEH :**

Widyasari Ibrahim

C011171590

**PEMBIMBING :**

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K)

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

**2022**

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“ANALISIS KEJADIAN KOAGULOPATI PADA PASIEN *CORONAVIRUS*  
*DISEASE 2019*”

Disusun dan Diajukan Oleh

Widyasari Ibrahim  
C011171590

Menyetujui  
Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K)	Pembimbing	1. 
2.	Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK (K)	Penguji 1	2. 
3.	dr. Kartika Paramita, Sp.PK	Penguji 2	3. 

Mengetahui :

Wakil Dekan  
Bidang Akademik, Riset & Inovasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes.  
NIP. 196711031998021001

Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si  
NIP. 196805301997032001

**PANITIA SIDANG UJIAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS  
HASANUDDIN**

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Widyasari Ibrahim  
Nim : C011171590  
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : Analisis Kejadian Koagulopati pada Pasien  
*Coronavirus Disease 2019*

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjan kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

**DEWAN PENGUJI**

Pembimbing : dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K)

Penguji 1 : Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK (K)

Penguji 2 : dr. Kartika Paramita, Sp.PK

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 12 Januari 2022

**BAGIAN ILMU PATOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

**TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK**

Judul Skripsi

**“ANALISIS KEJADIAN KOAGULOPATI  
PADA PASIEN CORONA VIRUS 2019 ( COVID19 )  
: *LITERATURE REVIEW*”**

**Makassar, 12 Januari 2022**

**Pembimbing**



**dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K)**

## LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Widyasari Ibrahim  
NIM : C011171590  
Tempat, tanggal lahir : Kendari, 31 Desember 1999  
Alamat : Jl. Basillia no 9, The Blossom Residence. Tanjung Bunga. Makassar.  
Alamat email : ibrahimwidyasari@gmail.com  
Nomor HP : 081281200195

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Analisis Kejadian Koagulopati Pada Pasien *Corona Virus Disease 2019 ( Covid19 )*" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 12 Januari 2022

Yang menyatakan,



Widyasari Ibrahim

C011171590

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas kasih dan karunia-Nya, skripsi yang berjudul “Analisis Kejadian Koagulopati Pada Pasien *Corona Virus Disease 2019 ( Covid 19 )*” dapat terselesaikan tepat pada waktunya.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan atas doa, bimbingan, dan motivasi maka skripsi dapat terselesaikan kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar dan mengikuti pendidikan keahlian.
3. dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K) selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, membagikan ilmu serta memberikan arahan dan bimbingan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
4. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK & dr. Kartika Paramita, Sp.PK selaku penguji atas kesediaannya meluangkan dan waktu memberi masukan dalam keberhasilan skripsi ini.
5. Kedua pasang orang tua dan keluarga besar penulis yang telah memberi dukungan dan mendoakan agar penyusunan skripsi ini terselesaikan dengan baik.
6. dr. Nabil Ainun Sajid & A. Razka Kashafa yang selalu memberi semangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
7. Para sahabat penulis yaitu (Muti, Arga, Shark Family, Dudung, Sladies, Adhi dkk)
8. Semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini namun tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Penulis senantiasa menerima kritik dan saran yang dapat membangun penulis agar menjadi lebih baik. Akhirnya, semoga Tuhan senantiasa memberikan berkat dan rahmat yang melimpah bagi kita semua.

Makassar, Januari 2022

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom.

Penulis

Widyasari Ibrahim (C011171590)

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K)

**Analisis Kejadian Koagulopati Pada pasien  
*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) : Literature Review***

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)* ditenggarai memiliki berbagai komplikasi berbahaya yang melibatkan yang tidak kasat mata serta kriteria diagnostik yang cukup rumit. Apakah sistem organ lain, antara lain sistem hemostasis. Koagulopati pada pasien COVID-19 seringkali menjadi masalah yang terlewatkan. hemostasis merupakan sebab atau akibat dari perburukan pada pasien COVID-19 masih belum diketahui secara pasti. Namun, data yang ada menunjukkan bahwa koagulopati memiliki nilai prognostik yang sangat kuat sehingga patut dipertimbangkan dalam proses perawatan pasien COVID-19 khususnya yang memerlukan perawatan intensif.

**Metode:** Pada literature ini dilakukan pencarian studi di empat database (*PubMed, Science Direct, Epistomonikos, dan Google Scholar*) menggunakan kata kunci yang sesuai topik, lalu dilakukan penyaringan dengan kriteria yang telah ditentukan sebelumnya.

**Hasil:** Didapatkan 8 Literatur yang memenuhi kriteria inklusi dengan metode penelitian yang beragam. Secara konsisten mayoritas jurnal yang dikumpulkan memaparkan hasil adanya peningkatan marker D-dimer di setiap pasien yang terinfeksi virus COVID-19 terutama pada pasien gejala berat. Beberapa literatur yang didapatkan juga memaparkan terjadinya peningkatan marker Fibrinogen yang terhadap beberapa pasien yang terinfeksi virus COVID-19. Peningkatan Trombosit menggambarkan fase akut pada pasien covid sedangkan penurunan kadar trombosit didapatkan pada kasus lanjut menggambarkan inflamasi yang berat pada pasien. Peningkatan jumlah *Von willebrand Factor* berkorelasi dengan luas kerusakan endotel pada pasien.

**Kesimpulan:** Dapat disimpulkan bahwa koagulopati yang terjadi pada *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)* terjadi akibat multifaktorial, serta koagulopati yang terjadi pada covid 19 ini bukan sebagai kondisi penyerta merupakan salah satu penentu utama dari prognosis pasien covid 19

**Kata kunci:** kata *COVID-19, coronavirus, coagulop*



**LITERATURE REVIEW**  
**FACULTY OF MEDICINE, HASANUDDIN UNIVERSITY**  
**DECEMBER 2021**

**Widyasari Ibrahim (C011171590)**  
**dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K)**

***Analysis Coagulopathy in Patient  
Corona Virus Disease 2019 (COVID-19 : Literature Review***

**ABSTRACT**

**Background** *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is suspected of having various dangerous complications involving other organ systems, including hemostasis. Coagulopathy in satellite COVID-19 patients is a problem that has been. Whether hemostasis is the cause or effect of worsening in COVID-19 patients is still not certain. However, the data show that coagulopathy has a very strong prognostic value, so it should be considered in the process of treating COVID-19 patients, especially those who require intensive care*

**Methods:** *A literature review was conducted in four databases (Pubmed, Science Direct, Epistomonikos, and Google Scholar) using keywords that match the topic and predetermined search criteria.*

**Results:** *Obtained 8 literatures that meet the inclusion criteria with various research methods. The main journal consistently describes the results of an increase in the D-dimer marker in every patient infected with the COVID-19 virus, especially in patients who experience severe symptoms. Some of the literature obtained also describes an increase in Fibrinogen markers in some patients infected with the COVID-19 virus. Platelets represent the acute phase in COVID-19 patients, while the decrease in platelet levels found in cases describes severe inflammation in the patient. An increase in the number of Von Willebrand Factor correlates with the extent of endothelial damage in the patient.*

**Conclusion:** *It can be concluded that the coagulopathy that occurs in corona virus disease 2019 (COVID-19) occurs as a multifactorial result, and the coagulopathy that occurs in covid 19 is not a comorbid condition which is one of the main determinants of the progression of covid 19.*

**Keywords:** *COVID-19, coronavirus, coagulopathy*

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	vi
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI .....	x
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 <i>Coronavirus Disease</i> 2019.....	6
2.2 Patogenesis Koagulopati Pada Infeksi Virus COVID-19 .....	7
2.3 Profil Koagulasi Pada Covid-19 .....	11
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....	13
BAB IV METODE .....	15
4.1 Strategi Pencarian Literatur .....	15
4.2 Kriteria Inklusi Penelitian .....	16
4.3 Kriteria Eksklusi Penelitian .....	16
4.4 Definisi Operasional .....	17
4.4.1 Koagulopati .....	17
4.4.2 D-Dimer.....	17
4.4.3 Fibrinogen.....	17
4.4.4 Trombosit .....	18

4.4.5 <i>Von Willebrand Factor</i> .....	18
4.4.6 <i>Prothrombin Time</i> .....	19
4.4.7 <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> .....	19
4.4.8 <i>Coronavirus Disease 2019</i> .....	20
4.5 Sintesis Data .....	21
4.6 Penelusuran Jurnal.....	22
<b>BAB V HASIL</b> .....	23
5.1 Karakteristik Studi.....	23
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b> .....	31
6.1 <i>Coronavirus Disease 2019</i> .....	31
6.2 Kelainan Laboratorium.....	31
6.3 D-Dimer.....	34
6.4 Trombosit .....	37
6.5 Fibrinogen.....	41
6.6 <i>Von Willebrand Factor</i> .....	42
<b>BAB VII PENUTUP</b> .....	45
7.1 Kesimpulan.....	45
7.2 Saran .....	46

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 .....	9
Gambar 6.1 .....	36
Gambar 6.3 .....	43

## DAFTAR DIAGRAM

Diagram 3.1 .....	13
Diagram 3.2 .....	14
Diagram 4.1 .....	22
Diagram 6.2 .....	39

## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 .....	26
-----------------	----

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh sindrom pernafasan akut yang berat coronavirus 2 (SARS-CoV-2) telah menyebar dengan cepat dari wabah epidemi di wilayah Wuhan, Cina, hingga pandemi global yang sedang berlangsung dengan lebih dari 4,7 juta kasus dan lebih dari 320.000 kematian di seluruh dunia. Gejala klinis dari infeksi virus bervariasi dari asimtomatik, gejala ringan, penyakit berat, dan sepsis hingga kematian. Pasien COVID-19 sering datang dengan gejala demam, batuk, mialgia, kelelahan, dan sesak napas. Gejala yang kurang sering termasuk sakit kepala, sakit tenggorokan, kelelahan, mual dan muntah, dan anosmia (Varia L et al., 2020).

Data yang muncul menunjukkan bahwa sekitar 15% dari pasien bergejala berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), yang memerlukan rawat inap dan perawatan unit perawatan intensif (ICU). Meski dianggap sebagai suatu penyakit saluran pernapasan, COVID-19 ditenggarai memiliki berbagai komplikasi berbahaya yang melibatkan sistem organ lain, antara lain sistem hemostasis. Beberapa penelitian menunjukkan munculnya banyak gangguan koagulasi seperti *Venous Thromboembolism* (VTE) dan *Disseminated Coagulation* (DIC) yang ditemukan pada pasien COVID-19, terutama yang dalam katetgori kritis. Penelitian oleh *Chen et al*, menunjukan peningkatan kadar D-Dimer dijumpai pada 36% kasus COVID-19 di Wuhan, Tiongkok (Chen N, 2020).

Studi lain menunjukkan bahwa pasien yang membutuhkan perawatan intensif memiliki peningkatan kadar D-dimer dan panjang *prothrombin time* (PT) yang bermakna pada saat awal masuk rumah sakit jika dibandingkan dengan pasien tanpa peningkatan kadar D-dimer ataupun panjang PT. Pasien-pasien tersebut juga memiliki perjalanan penyakit yang lebih berat.(Wang D, Huang C, 2020).

Dalam keadaan normal, darah berbentuk cair dan berada dalam pembuluh darah dan ruang jantung. Keadaan ini dipertahankan oleh faktor hemostasis, yaitu hemostasis primer, sekunder dan sistem fibrinolisis. Hemostasis primer terdiri atas pembuluh darah dan trombosit. Hemostasis sekunder, yaitu faktor pembekuan dan anti pembekuan. Sistem fibrinolisis terdiri atas plasminogen, *tissue plasminogen activator*, *plasminogen activator inhibitor* dan *alfa-2-antiplasmin*. Gangguan faktor hemostasis tersebut dapat menyebabkan perdarahan dan thrombosis. Pada proses penghentian perdarahan terjadi vasokonstriksi pembuluh darah, adhesi trombosit, dan aktivasi koagulasi (Thorsen et al.,2011).

Genom coronavirus terdiri dari 4 protein utama, yaitu spike (S), nucleocapsid (N), membrane (M), dan envelope (E). Infeksi terjadi ketika protein S berikatan dengan reseptor ACE2.<sup>13</sup> Agregasi SARS-CoV-2 di paru-paru menyebabkan gangguan sel epitel dan endotel alveolus, bersama dengan infiltrasi sel-sel inflamasi menyebabkan munculnya sitokin-sitokin proinflamasi (IL1, IL-6, dan TNF $\alpha$ , dan lainnya). Pada pasien COVID-19 berat, respon imun ini dapat berlebihan dan menyebabkan badai sitokin sistemik yang mencetuskan terjadinya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Respon inflamasi sistemik berlebihan dapat menyebabkan terjadinya

jejas endotel (endoteliopati) sistemik dan keadaan hiperkoagulasi yang meningkatkan risiko terjadinya makrotrombosis dan mikrotrombosis sistemik. Manifestasi makrotrombosis dapat berupa tromboemboli vena (misalnya trombosis vena dalam dan emboli paru) atau tromboemboli arteri (misalnya stroke). Mikrotrombosis berperan dalam proses terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ.

Pasien dengan kecurigaan gangguan jantung dan kerusakan sel jantung akibat COVID-19 juga lebih rentan mengalami gangguan koagulasi. Studi oleh Shi S, et al menunjukkan bahwa pasien dengan kadar troponin T yang tinggi juga mengalami peningkatan panjang PT, aPTT dan kadar D-dimer. Telaah lebih lanjut juga menunjukkan bahwa peningkatan D-dimer sendiri berhubungan dengan kejadian *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan kematian. Hal tersebut didukung oleh studi kohort retrospektif lainnya dari Wuhan yang menunjukkan perbedaan median yang bermakna antara pasien COVID-19 yang mengalami kematian dan penyintas, menjadikan D-dimer salah satu prediktor kematian selama masa rawat (*in-hospital mortality*). (Zhou F, 2020).

Selain DIC, komplikasi hematologi lain yang sering ditemukan pada pasien COVID-19 adalah VTE. Sebuah penelitian oleh Klok, et al dari Belanda menyatakan bahwa 31% pasien COVID-19 yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) mengalami komplikasi trombosis seperti VTE, infark miokard, stroke iskemik dan emboli arteri sistemik meskipun telah mendapatkan dosis thromboprofilaksis standar. Dari kelompok pasien tersebut, sekitar 80% di antaranya bermanifestasi sebagai emboli paru. Menariknya, pada kelompok pasien dengan emboli paru tersebut tidak ditemukan adanya tanda DIC. (Klok FA, 2020)

Koagulopati pada pasien COVID-19 seringkali menjadi masalah yang terlewatkan dibandingkan komplikasi prominen seperti gagal nafas atau gagal jantung oleh karena proses penyakitnya yang tidak kasat mata serta kriteria diagnostik yang cukup rumit. Apakah hemostasis merupakan sebab atau akibat dari perburukan pada pasien COVID-19 masih belum diketahui secara pasti. Namun, data yang ada menunjukkan bahwa koagulopati memiliki nilai prognostik yang sangat kuat sehingga patut dipertimbangkan dalam proses perawatan pasien COVID-19 khususnya yang memerlukan perawatan intensif.

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti melakukan penelitian ini untuk merangkum berbagai literatur mengenai hubungan kejadian koagulopati pada pasien *Coronavirus Disease* (COVID-19).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana kejadian koagulopati yang terjadi pada pasien *Coronavirus disease* (COVID-19) ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kejadian koagulopati yang terjadi pada pasien *Coronavirus disease* (COVID-19).

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui mekanisme kejadian koagulopati pada pasien *Coronavirus disease* (COVID-19).



2. Mengetahui aktivitas biomarker laboratorium koagulopati D-dimer, Fibrinogen, Trombosit, dan *Von Willebrand Factor* yang terjadi pada pasien *Coronavirus disease* (COVID-19), sebagai parameter pemantauan perjalanan penyakit.

#### **1.4 Manfaat**

Dengan adanya penulisan ini, maka diharapkan :

1. Diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan mengenai analisis koagulopati pada pasien *Coronavirus disease* (COVID-19)
2. Diharapkan dapat menjadi referensi bagi yang ingin melakukan penelitian lebih lanjut mengenai topik dan masalah terkait.
3. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pedoman bagi tenaga kesehatan setempat untuk menjadikan referensi pengetahuan mengenai analisis kejadian koagulopati pada pasien *Coronavirus disease* (COVID-19) untuk mencegah terjadi perburukan, baik berupa komplikasi hingga kematian.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 *Corona Virus Disease 2019*

*Corona Virus Disease 19* (COVID-19) terutama menyebar melalui droplet respirasi dengan masa inkubasi antara 1-14 hari, pada umumnya 3-7 hari. Spektrum klinis COVID-19 bervariasi mulai dari asimtomatik hingga simtomatik dengan gejala demam, batuk, sesak napas, sakit kepala, sakit tenggorokan, dan rhinorea. Sebagian pasien dapat mengalami manifestasi gastrointestinal seperti mual dan diare. Pasien dapat mengalami manifestasi klinis berat yang meliputi pneumonia berat, sepsis, syok sepsis, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), dan *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS). Pasien dengan usia tua (>65 tahun), merokok, memiliki komorbid hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronik, dan keganasan memiliki risiko lebih tinggi mengalami derajat penyakit yang lebih berat dan mortalitas yang lebih tinggi jika terinfeksi COVID-19. (Zheng Z et al., Guan WJ et al).

Walaupun didominasi oleh manifestasi respiratorik, bukti terkini menunjukkan bahwa pasien COVID-19 berat seringkali mengalami gangguan koagulasi (koagulopati) yang mirip dengan koagulopati sistemik lain terkait infeksi berat, seperti disseminated intravascular coagulation (DIC) dan trombosis mikroangiopati. Hal ini berhubungan dengan peningkatan mortalitas yang signifikan. Hiperinflamasi yang terjadi pada COVID-19 menyebabkan peningkatan aktivasi kaskade koagulasi dan produksi thrombin berlebihan. Gangguan koagulasi pada COVID-19 menyebabkan

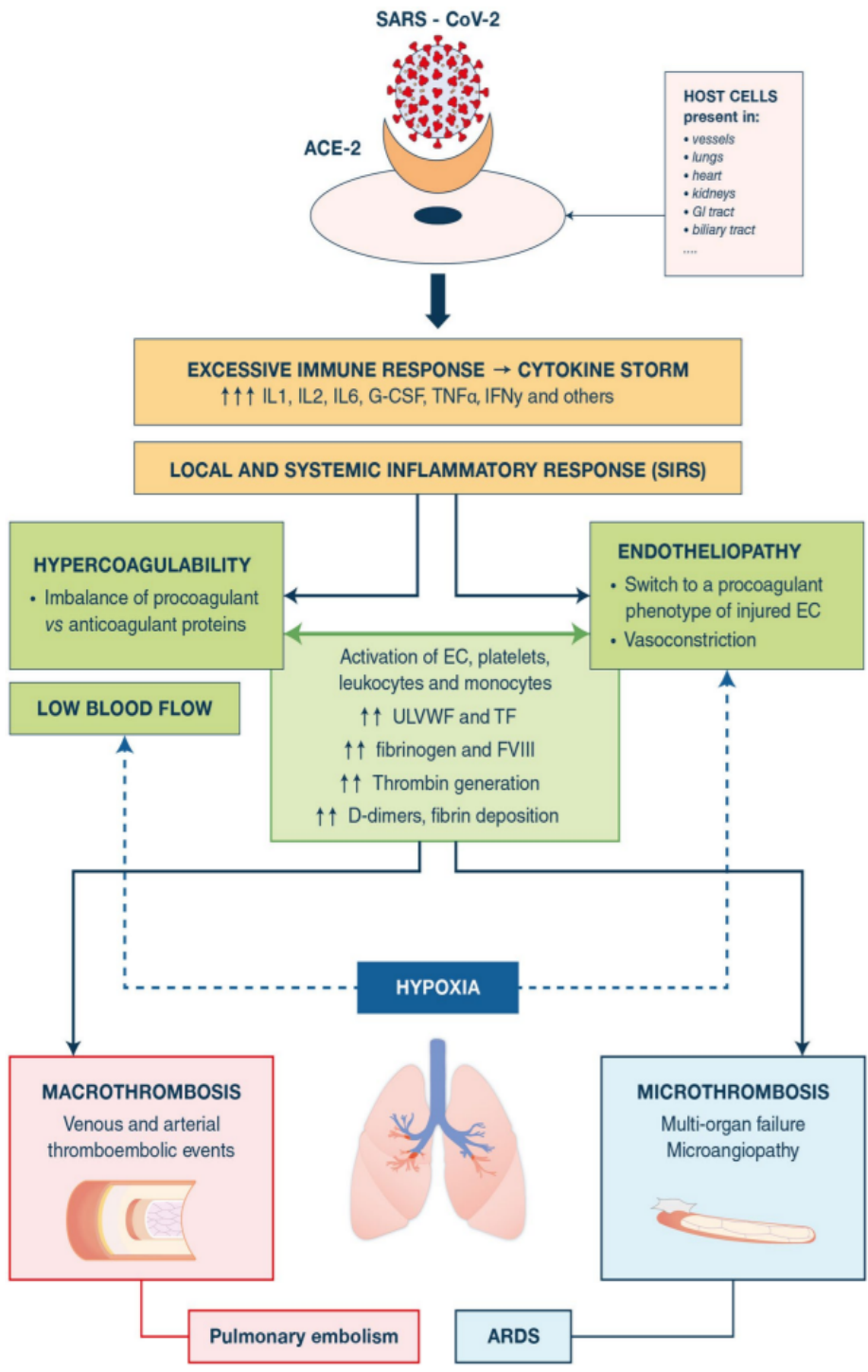
keadaan protrombotik yang meningkatkan risiko terjadinya trombosis dan tromboemboli vena maupun arteri.(Guan WJ et al., Levi M et al )

Peningkatan D-dimer yang signifikan dapat ditemukan pada pasien COVID-19 berat. Hal ini menggambarkan keadaan hiperinflamasi dan prokoagulan pada COVID-19. Kejadian tromboemboli, terutama tromboemboli vena (trombosis vena dalam dan emboli paru) merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Emboli paru diduga berkontribusi terhadap angka mortalitas yang tinggi pada pasien COVID-19. Literatur menunjukkan bahwa pemberian antikoagulan profilaksis dapat mencegah kejadian tromboemboli dan meningkatkan prognosis pada pasien COVID-19 yang mengalami koagulopati. (Kollias A et al)

## **2.2 Patogenesis Koagulopati Pada Infeksi Virus COVID-19**

*Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) merupakan reseptor utama SARS CoV-2. ACE2 banyak diekspresikan di sel epitel alveolus paru-paru, terutama sel alveolus tipe II. Selain itu ACE2 juga ditemukan pada jantung, endotel pembuluh darah, ginjal, dan saluran gastrointestinal sehingga dapat terjadi manifestasi multi organ pada infeksi COVID-19.<sup>12</sup> Genom coronavirus terdiri dari 4 protein utama, yaitu spike (S), nucleocapsid (N), membrane (M), dan envelope (E). Infeksi terjadi ketika protein S berikatan dengan reseptor ACE2. Agregasi SARS-CoV-2 di paru-paru menyebabkan gangguan sel epitel dan endotel alveolus, bersama dengan infiltrasi sel-sel inflamasi menyebabkan munculnya sitokin-sitokin proinflamasi (IL1, IL-6, dan TNF $\alpha$ , dan lainnya).<sup>14</sup> Pada pasien COVID-19 berat, respon imun ini dapat berlebihan dan menyebabkan badai sitokin sistemik yang mencetuskan terjadinya *systemic*

*inflammatory response syndrome* (SIRS). Respon inflamasi sistemik berlebihan dapat menyebabkan terjadinya jejas endotel (endoteliopati) sistemik dan keadaan hiperkoagulasi yang meningkatkan risiko terjadinya makrotrombosis dan mikrotrombosis sistemik. Manifestasi makrotrombosis dapat berupa tromboemboli vena (misalnya thrombosis vena dalam dan emboli paru) atau tromboemboli arteri (misalnya stroke). Mikrotrombosis berperan dalam proses terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ. Adapun skema patogenesis koagulopati dan trombosis pada COVID-19 dapat dilihat pada Gambar 2.1.



**Gambar 2.1: Patofisiologi Trombosis Pada Pasien COVID 19**

Hipoksia terkait COVID-19 dapat menyebabkan vasokonstriksi dan aliran darah rendah yang berkontribusi terhadap jejas endotel. Hipoksia juga dapat menggeser fenotip dasar antitrombotik dan antiinflamasi pada endotel menjadi fenotip prokoagulan dan proinflamasi. Jejas endotel memicu pelepasan *Ultralarge von Willebrand factor* (ULVWF) yang berperan dalam proses hemostasis. ULVWF berperan sebagai jembatan antara jejas endotel dan aktivasi trombosit. ULVWF memicu agregasi trombosit dan inisiasi trombogenesis dalam mikrovaskulatur yang dapat menyebabkan terbentuknya mikrotrombus. Monosit, neutrofil, trombosit, dan mikropartikel dalam sirkulasi akan menempel pada endotel yang teraktivasi, bersama dengan *tissue factor* (TF) dan *formasi neutrophil extracellular traps* (NETs) akan menginisiasi kaskade koagulasi, akibatnya dihasilkan thrombin dalam jumlah banyak dan menyebabkan keadaan hiperkoagulasi.

Trias Virchow merupakan dasar pemahaman tentang trombosis yang meliputi jejas endotel, stasis aliran darah, dan hiperkoagulasi. Trombosis dan tromboemboli yang terjadi pada COVID-19 mengikuti konsep trias Virchow. Jejas endotel pada COVID-19 dapat terjadi melalui mekanisme invasi langsung SARS-CoV-2 ke dalam sel endotel yang menyebabkan jejas sel atau sebagai akibat dari respon inflamasi oleh sitokin-sitokin proinflamasi.<sup>15</sup> Stasis aliran darah dapat disebabkan oleh imobilisasi pada pasien yang dirawat di rumah sakit.<sup>16</sup> Keadaan hiperkoagulasi diperberat oleh faktor-faktor protrombotik seperti peningkatan ULVWF, faktor VIII, fibrinogen, NETs, dan mikropartikel trombotik. (Panigada M et al)

Penyebab utama kematian pada COVID-19 adalah ARDS dan gagal nafas progresif. Mekanisme ARDS dan gagal nafas pada COVID-19 tidak hanya disebabkan

oleh faktor inflamasi. Mikrotrombosis memiliki peranan penting dalam hal ini. Infeksi primer virus menyebabkan jejas alveolus dan produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang signifikan pada pasien COVID-19. Aktivasi dan rekrutmen sel mononuklir dan neutrophil menyebabkan bertambahnya kerusakan jaringan paru dan endotel vaskular. Keadaan hipoksia, jejas endotel, dan respon inflamasi berkelanjutan meningkatkan keadaan prokoagulan yang dapat menyebabkan terjadinya mikrotrombosis vascular paru, memicu terjadinya ARDS dan gagal napas.(Joly BS et al., Connors JM et al)

### **2.3 Profil Koagulasi Pada COVID-19**

D-dimer merupakan produk degradasi fibrin yang terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Peningkatan D-dimer dalam darah merupakan penanda kecurigaan trombosis. Peningkatan D-dimer ditemukan pada thrombosis vena dalam, emboli paru, trombosis arteri, DIC, kehamilan, inflamasi, kanker, penyakit liver kronis, trauma, pembedahan, dan vaskulitis. Peningkatan D-dimer sering ditemukan pada pasien COVID-19 berat dan merupakan prediktor terjadinya ARDS, kebutuhan perawatan di unit perawatan intensif, dan kematian. Studi oleh Zhou et al., menunjukkan bahwa peningkatan D-dimer  $>1.0 \mu\text{l/mL}$  merupakan prediktor terkuat terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19.<sup>22</sup> Studi oleh Cui et al., menunjukkan bahwa D-dimer  $>1.5 \mu\text{l/ mL}$  merupakan prediktor tromboemboli vena pada pasien COVID-19 dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 88.5%. (Cui S et al)

Trombositopenia pada COVID-19 dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, seperti badai sitokin yang menyebabkan penghancuran sel progenitor sumsum tulang, inhibisi hematopoiesis secara langsung oleh infeksi virus pada sumsum tulang,

peningkatan autoantibodi dan kompleks imun yang menyebabkan destruksi trombosit, dan jejas paru yang menyebabkan agregasi trombosit dan konsumsi trombosit sehingga menyebabkan berkurangnya trombosit dalam sirkulasi. Trombositopenia berhubungan dengan mortalitas pada pasien COVID-19. Studi oleh Yang et al., terhadap 1476 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa 306 pasien (20.7%) mengalami trombositopenia. Tingkat mortalitas rumah sakit pada kelompok trombosit 0-50.000/ $\mu$ l, 50.000-100.000/ $\mu$ l, 100.000-150.000/ $\mu$ l, dan >150.000/ $\mu$ l secara berturut-turut 92.1%, 61.2%, 17.5%, dan 4.7%. Semakin rendah jumlah trombosit, maka tingkat mortalitas semakin tinggi.(Cui S et al )

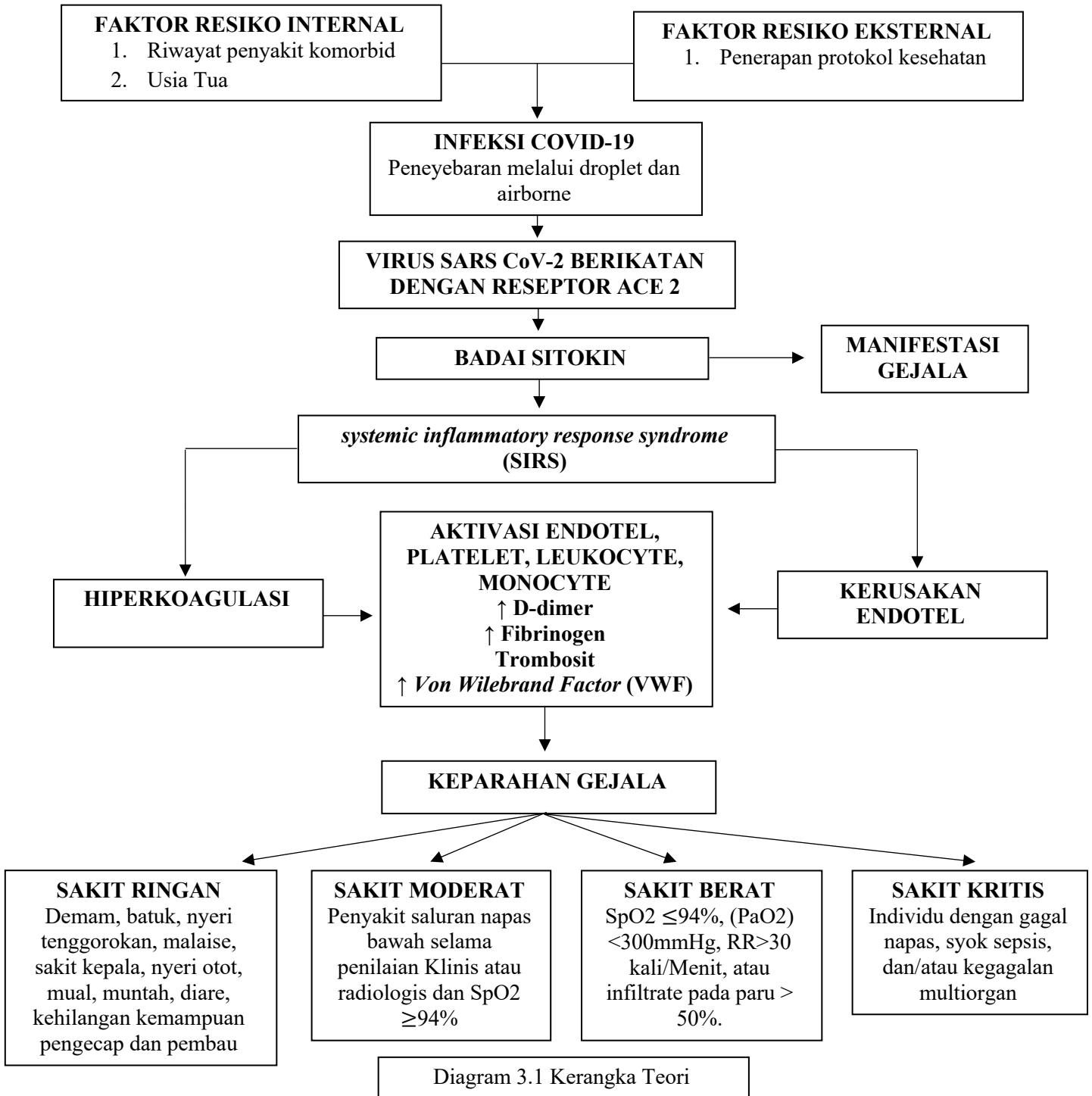
Abnormalitas parameter koagulasi pada COVID-19 berat dapat menyerupai DIC. Studi oleh Tang et al., terhadap 183 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa 15 (71.4%) dari 21 pasien COVID-19 yang meninggal memenuhi kriteria DIC berdasarkan sistem skoring DIC (skor  $\geq 5$ ) menurut *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) yang terdiri dari trombositopenia, peningkatan D-dimer, pemanjangan PT, dan penurunan fibrinogen. Hal ini berbeda dengan studi oleh Fogarty et al., terhadap 83 pasien COVID-19 yang tidak menemukan DIC pada pasien. Fogarty et al., tidak menemukan penurunan trombosit dan fibrinogen yang bermakna walaupun terdapat peningkatan D-dimer yang bermakna.



### BAB 3

#### KERANGKA TEORI DAN KONSEP

##### A. Kerangka Teori



## B. Kerangka Konsep

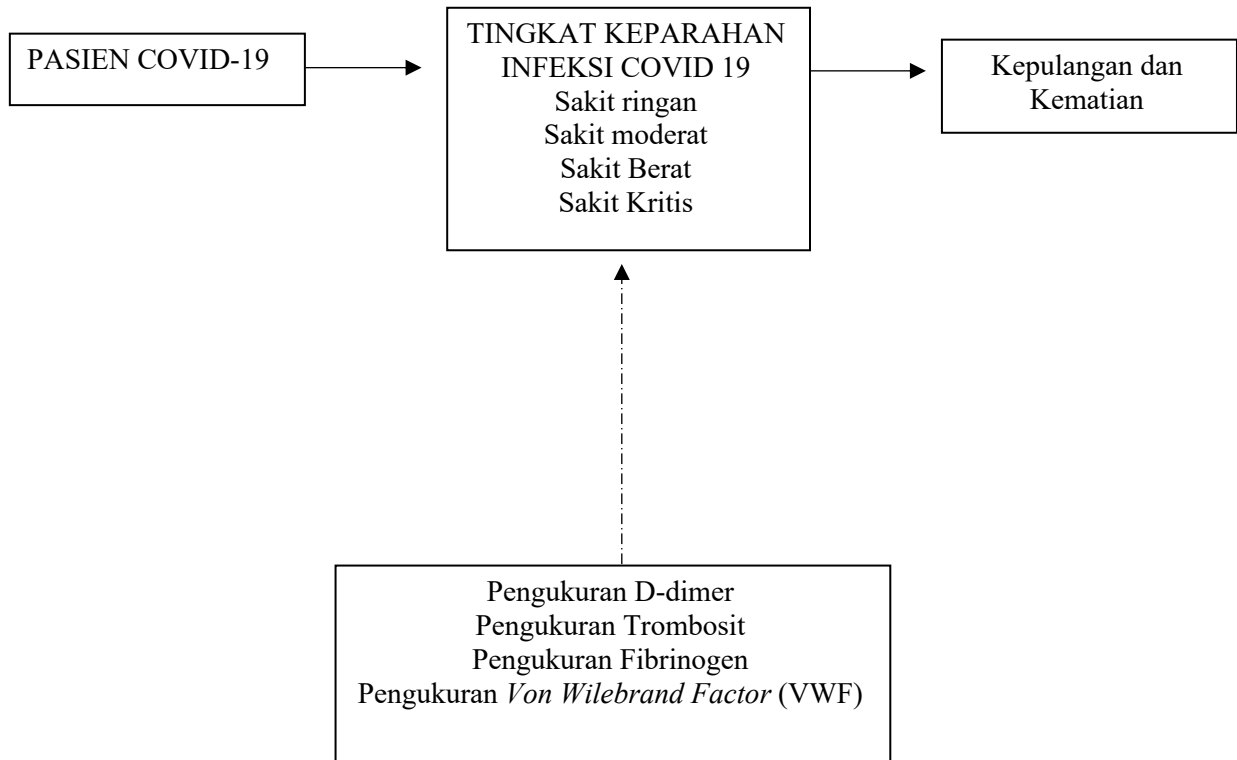


Diagram 3.2 Kerangka Konsep