

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN PROFIL KOAGULASI PASIEN COVID-19 YANG
BERTAHAN HIDUP DAN TIDAK BERTAHAN HIDUP YANG
MENDAPAT TERAPI ANTIKOAGULAN DI ICU**

*The Comperative of Coagulation Profile Surviving And Non Surviving
Covid-19 Patients That Get An Anticoagulan Theraphy in ICU*

**MUHAMMAD YUNUS
C 113214206**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PERBANDINGAN PROFIL KOAGULASI PASIEN COVID-19 YANG
BERTAHAN HIDUP DAN TIDAK BERTAHAN HIDUP YANG
MENDAPAT TERAPI ANTIKOAGULAN DI ICU**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan Oleh:

**MUHAMMAD YUNUS
C 113214206**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**PERBANDINGAN PROFIL KOAGULASI PASIEN COVID-19 YANG BERTAHAN
HIDUP DAN TIDAK BERTAHAN HIDUP YANG MENDAPAT TERAPI
ANTIKOAGULAN DI ICU**

Disusun dan diajukan oleh :

MUHAMMAD YUNUS

Nomor Pokok : C113214206

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin


Pada tanggal 8 Desember 2020

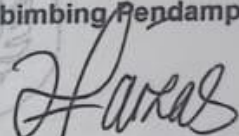
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

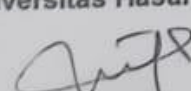
Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Syamsu Hilal Salam, Sp. An-KIC
NIP. 196111221996031001


dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-KIC
NIP. 198104112014042001

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV
NIP. 196403051999031002


Prof. dr. Budis Ph.D, SpM(K), M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Muhammad Yunus

No. Pokok : C113214206

Program Studi : Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul "Perbandingan Profil Koagulasi Pasien Covid-19 yang Bertahan Hidup dan Tidak Bertahan Hidup yang Mendapat Terapi Antikoagulan di ICU" adalah karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 10 Desember 2020

Yang menyatakan,



Muhammad Yunus

KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan ke khadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul “Perbandingan Profil Koagulasi Pasien COVID-19 yang Bertahan Hidup dan Tidak Bertahan Hidup yang Mendapat Terapi Antikoagulan di ICU”.

Selama melaksanakan penelitian ini, banyak kendala yang peneliti hadapi, maupun kekurangan dan keterbatasan yang datangnya dari peneliti sebagai mahasiswa yang berada pada tahap belajar, namun semua kendala tersebut dapat teratasi berkat ijin Allah SWT tentunya, dan dukungan doa serta bimbingan dari semua pihak yang mungkin tidak dapat peneliti sebutkan namanya secara keseluruhan. Adapun pihak - pihak tersebut antara lain adalah :

1. Prof. DR. Dr. Muh. Ramli Ahmad, SpAn-KMN-KAO sebagai Kepala Bagian Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya akhir ini
2. DR. Dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN sebagai Sekretaris Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
3. DR. Dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV sebagai Ketua Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas

Hasanuddin yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.

4. Dr. dr. Syamsul Hilal Salam Sp.An-KIC dan dr. Haizah Nurdin Sp.An-KIC sebagai penasehat akademik dan selaku pembimbing penelitian yang selalu memberikan masukan pada penelitian ini
5. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu., MA, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M., M.Med.Ed, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
7. Seluruh staf pengajar Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan serta bimbingan yang telah diberikan selama ini.
8. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.

9. Kepada orang tua saya tercinta B. Achmad Gani (alm) dan Sitti Harlina yang telah memberikan dukungan dalam segala hal sehingga saya bisa mencapai tahap sekarang ini.
10. Kepada Istri Jusmaniar, S.Kep, Ners. dan anakku Fadiah Syafiqah dan Muhammad Al Fatih Yunus yang selalu penuh kesabaran dan pengertian selama mendampingi saya mengikuti pendidikan.
11. Kepada kakakku Muhammad Yusuf, S.H., M.Kn. atas dukungan dan doanya.
12. Kepada semua pihak yang telah membantu selama menjalani pendidikan yang tidak sempat penulis sebut satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini masih belum sempurna, untuk itu kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat peneliti harapkan untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Di samping itu peneliti juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi peneliti dan bagi nusa dan bangsa.

Makassar, 10 Desember 2020

MUHAMMAD YUNUS

ABSTRAK

MUHAMMAD YUNUS. *Perbandingan Profil Koagulasi Pasien Covid-19 yang Bertahan Hidup dan yang Tidak Bertahan Hidup yang Mendapat Terapi Antikoagulan di ICU* (dibimbing oleh Syamsul Hilal Salam dan Haizah Nurdin).

Penelitian ini bertujuan perbandingan profil koagulasi pasien COVID-19 yang bertahan hidup dan tidak bertahan hidup yang mendapatkan terapi antikoagulan di ICU.

Penelitian ini menggunakan desain retrospektif yang dilakukan di ICU *Infection Centre* RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar Maret - November 2020. Sampel penelitian ini adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel diambil dari data primer rekam medis yaitu subjek penelitian yang didiagnosis terinfeksi corona virus-19 dan mendapatkan terapi antikoagulan yang dirawat di ICU. Pasien dibagi ke dalam dua kelompok: bertahan hidup dan tidak bertahan hidup. Variabel penelitian berupa profil koagulasi, jenis kelamin, usia, dan indeks massa. Analisis multivariat dilakukan terhadap semua variabel penelitian.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sejumlah 106 subjek dengan data laboratorium yang lengkap. Dari total jumlah pasien tersebut, terdapat 58 subjek bertahan hidup dan 48 subjek tidak bertahan hidup. Pada kelompok bertahan hidup, subjek laki-laki berjumlah 38 orang (85,5%) dan perempuan berjumlah 20 orang (34,5%). Adapun pada kelompok tidak bertahan hidup, laki-laki berjumlah 31 orang (64,6%) dan perempuan berjumlah 17 orang (35,4%). Perbandingan jenis kelamin antara kedua kelompok tidak signifikan secara statistik. Pada kelompok bertahan hidup rerata umur subjek $51,43 \pm 16,56$ tahun sedangkan kelompok yang tidak bertahan hidup, rerata umur subjek $59,77 \pm 15,53$ tahun. Terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara kedua kelompok, kelompok bertahan hidup didapatkan rerata umur yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok tidak bertahan hidup. Rerata IMT pada kelompok bertahan hidup sebesar $23,56 \pm 2,79$ kg/m², sedangkan pada kelompok tidak bertahan hidup sebesar $23,39 \pm 2,24$ kg/m². Perbandingan rerata IMT tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Kata kunci: COVID-19, Profil Koagulasi, Antikoagulasi, ICU.



ABSTRACT

MUHAMMAD YUNUS, *The Comparative of Coagulation Profile Surviving And Non Surviving Covid-19 Patients That Get An Anticoagulan Therapy in ICU*, (supervised by **Syamsu Hilal Salam** and **Haizah Nurdin**)

This study aims to compare the coagulation profile of surviving and non- surviving COVID-19 patients receiving anticoagulant therapy in the ICU.

This study used a retrospective research design conducted at the ICU infection Center Dr Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar In March - November 2020. Subjects of this research were all available population that meets the inclusion and exclusion criteria by used primary medical record data that the subjects were diagnosed with corona virus-19 and receiving anticoagulant therapy, who was admitted to the ICU. Patients were Divided into two groups surviving and non-surviving. The research variables were coagulation profile, sex, age and body mass index. Multivariate analysis was performed on all research variables.

The results indicate that a total of 106 subjects were obtained with complete laboratory data. Of the total number of patients, 58 subjects survived and 48 subjects did not survive. In the survival group, there were 38 male subjects (65.5%) and 20 female subjects (34.5%). Meanwhile, in the non-surviving group, there were 31 men (64.6%) and 17 women (35.4%). The sex comparison between the two groups was not statistically significant. In the survival group, the mean age of the subjects was 51.43 ± 16.56 years. while in the non-surviving group the mean age of the subjects was 59.77 ± 15.53 years. There is a statistically significant difference between the two groups, where in the survival group the mean age is lower than the non-survival group. The mean BMI in the surviving group is 23.56 ± 2.79 kg / m² while the non-surviving group is 23.39 ± 2.24 kg / m². The comparison of the mean BMI does not show a significant difference.

Keywords: COVID-19; Coagulation Profile; Anti-coagulant; ICU



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Hipotesa Penelitian	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Tinjauan Umum	6
2.2. Pneumonia COVID-19	13
2.3 ARDS Terkait COVID-19.....	15
2.4. Koagulasi	20
2.4.1. Trombosit	22
2.4.2. Waktu Protrombin dan INR (International Normalized Ratio)	25
2.4.3. Waktu Tromboplastin Parsial Teraktivasi	26
2.4.4. D-dimer	28
2.5. Koagulopati Terkait COVID-19.....	30
2.6. Antikoagulan	32
2.6.1. Heparin	33
2.6.2. Heparin dengan Berat Molekul Rendah	42
2.6.3. Fondaparinux	47

BAB III. KERANGKA TEORI	51
BAB IV. KERANGKA KONSEP	52
BAB V. METODOLOGI PENELITIAN	53
5.1 Desain Penelitian	53
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian	53
5.3 Populasi	53
5.4 Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	53
5.5 Perkiraan Besaran Sampel	54
5.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	54
5.7 Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik	55
5.8 Metode Kerja.....	55
5.9 Alur Penelitian	56
5.10 Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel	57
5.11. Definisi Operasional & Kriteria Objektif	57
5.12. Pengolahan dan Analisa Data.....	60
5.13. Jadwal Penelitian	61
5.14. Personalialia Penelitian	62
BAB VI. HASIL PENELITIAN	63
6.1 Karakteristik Subyek.....	63
6.2 Parameter Koagulasi	64
6.2.1. Kadar D-Dimer	66
6.2.2 PT	67
6.2.3. aPTT.....	68
6.2.4. INR	68
6.2.5. Trombosit.....	69
BAB VII. PEMBAHASAN	70
7.1. D-dimer	70
7.2. PT, INR dan APTT	73
7.3. Trombosit	76
7.4. Keterbatasan Penelitian	78
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	79
8.1 Kesimpulan	79
8.2 Saran	79
DAFTAR PUSTAKA	80

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
Tabel 1.	Karakteristik Subyek Penelitian.....	63
Tabel 2.	Perbandingan Faktor Koagulasi hari ke 0 antara kelompok bertahan hidup dan tidak bertahan hidup.....	64
Tabel 3.	Perbandingan Faktor Koagulasi hari ke 7 antara kelompok bertahan hidup dan tidak bertahan hidup.....	65
Tabel 4.	Perbandingan Faktor Koagulasi antara hari ke 0 dan hari ke 7 pada kelompok bertahan hidup	65
Tabel 5.	Perbandingan Faktor Koagulasi antara hari ke 0 dan hari ke 7 pada kelompok tidak bertahan hidup.....	66

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
Gambar 1. Struktur virus SARS-COV-2	7
Gambar 2. Ekspresi ACE 2 pada sistem organ yang paling sering terlibat dalam komplikasi COVID-19	10
Gambar 3. Respon imun host yang diinduksi infeksi SARS-CoV-2	11
Gambar 4. CT scan pasien, A: non-ARDS tipe 1, B: ARDS tipe 2..	19
Gambar 5. Inisiasi, amplifikasi, propagasi, stabilisasi hemostasis dan pembentukan gumpalan	21
Gambar 6. Respon hemostatik trombosit terhadap cedera dinding pembuluh darah	23
Gambar 7. Mekanisme potensial yang menghubungkan disregulasi peradangan dan koagulasi dengan trombotik	32
Gambar 8. Target utama antikoagulan jalur koagulasi diarahkan ke salah satu faktor Xa atau trombin (IIa).	34

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sindrom pernapasan akut yang berat coronavirus 2 (SARS-CoV-2) menyebabkan penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) telah berkembang pesat dari wabah epidemi di Wuhan, Cina menjadi pandemi yang menginfeksi jutaan orang di seluruh dunia, sedangkan milyaran penduduk dipengaruhi oleh pembatasan sosial dan dampak sosial ekonomi pandemi (Terpos E dkk., 2020).

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah coronavirus yang baru diketahui dan muncul di Wuhan pada Desember 2019. Corona virus ini dapat menyebabkan gabungan penyakit pernapasan berat dan diberi nama *Corona Virus Disease (COVID-19)* oleh organisasi kesehatan dunia WHO. Sampai awal September 2020 total kasus COVID-19 terkonfirmasi di dunia sebanyak 26,7 juta kasus dengan 878.616 orang meninggal dunia. Di Indonesia total kasus COVID-19 terkonfirmasi sebanyak 194.109 kasus dengan 8.025 orang meninggal dunia (Zhang H dkk., 2020).

Meskipun didokumentasikan dengan baik bahwa COVID-19 terutama bermanifestasi sebagai infeksi saluran pernapasan, data menunjukkan bahwa itu harus dianggap sebagai penyakit sistemik yang melibatkan banyak sistem termasuk kardiovaskular, pernapasan,

gastrointestinal, sistem neurologis, hematopoietik dan imun (Terpos E dkk., 2020).

Pasien dengan sindrom pernapasan akut berat (ARDS) karena infeksi SARS-CoV-2, yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU) terutama mengalami gejala gangguan pernapasan dan pencernaan. Namun, beberapa pasien juga dapat mengalami koagulopati, dan hal ini dihubungkan dengan prognosis buruk. Dalam suatu rangkaian retrospektif 183 pasien berturut-turut, Tang dkk. melaporkan bahwa 71,4% yang tidak bertahan hidup memenuhi kriteria koagulasi intravaskular diseminata (DIC), sementara hanya 0,6% dari yang bertahan hidup mengalaminya (Helms J dkk., 2020; Tang N dkk., 2020).

Pada 99 pasien di China, Chen dkk. juga melaporkan “fungsi koagulasi” yang abnormal, termasuk peningkatan D-dimer pada 36 pasien (36%), penurunan waktu protrombin (PT) pada 30 pasien (30%), atau peningkatan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT) pada 16 pasien (16%) (Chen N dkk., 2020).

Demikian pula di antara 13 pasien yang dirawat di ICU, Wang dkk. melaporkan bahwa waktu protrombin dan tingkat D-dimer saat masuk secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang dirawat di ICU daripada pasien yang tidak dirawat di ICU (Wang D dkk., 2020).

Seperti halnya dengan sepsis, profilaksis antikoagulasi pasien dengan COVID-19 berat direkomendasikan. Rekomendasi terbaru tentang manajemen koagulopati, berdasarkan tindak lanjut dari penanda koagulasi

standar (D-dimer, waktu protrombin, fibrinogen, dan jumlah trombosit), telah dikemukakan oleh *International Society of Thrombosis dan Haemostasis* (ISTH). Dalam penelitian retrospektif lain stratifikasi pasien berdasarkan skor sepsis yang diinduksi koagulopati (SIC) atau tingkat D-dimer, Tang dkk. menyarankan bahwa heparin akan menurunkan angka kematian pada pasien COVID-19 berat yang memenuhi kriteria SIC atau memiliki peningkatan D-dimer yang nyata (Helms J dkk., 2020; Tang N dkk., 2020).

Dalam praktik klinis, beberapa komplikasi trombotik telah dilaporkan, termasuk iskemik anggota gerak, stroke, dan tromboemboli vena. Tromboemboli vena umum terjadi pada pasien dengan penyakit berat. Meskipun beberapa penelitian melaporkan penurunan jumlah trombosit dan peningkatan D-dimer berkaitan dengan COVID-19 berat dan mortalitas tinggi, beberapa penelitian secara sistematis telah menilai profil koagulasi dan hematologic pada pasien dengan COVID-19 yang sedang, berat, dan kritis. Koagulopati juga umum terjadi pada pasien dengan penyakit kritis dan fatal. Oleh karena itu, menemukan profil koagulasi dan hematologi yang efisien untuk klasifikasi risiko dan untuk memprediksi prognosis adalah prioritas (Liao D dkk., 2020).

Di Indonesia penelitian mengenai profil koagulasi pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 yang bertahan hidup dan tidak bertahan hidup dan mendapat terapi antikoagulan belum pernah dilakukan sementara jumlah penderita dan mortalitas terus bertambah. Oleh karena itu penelitian ini

menjadi penting sehingga dapat menjadi masukan untuk keperluan manajemen pasien dan prediksi *outcome* pasien yang dirawat di ruang ICU dimasa mendatang.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti mengajukan suatu pertanyaan penelitian apakah terdapat perbedaan profil koagulasi pasien COVID-19 yang mendapat terapi antikoagulan antara yang bertahan hidup dan tidak bertahan hidup dalam perawatan ICU *Infection Centre* RS Wahidin Sudirohusodo.

1.3. Hipotesa Penelitian

Hipotesa penelitian ini yaitu profil koagulasi pasien COVID-19 yang mendapat terapi antikoagulan lebih baik pada kelompok yang bertahan hidup dibanding kelompok yang tidak bertahan hidup.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbandingan profil koagulasi pasien COVID-19 yang bertahan hidup dan yang tidak bertahan hidup yang mendapatkan terapi antikoagulan di ICU *Infection Centre* RS Wahidin Sudirohusodo.

1.4.2. Tujuan khusus

1. Menilai D-dimer, PT, APTT, INR, dan trombosit kelompok pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi antikoagulan dan

bertahan hidup di ICU *Infection Centre* RS Wahidin Sudirohusodo.

2. Menilai D-dimer, PT, APTT, INR, dan trombosit kelompok pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi antikoagulan dan tidak bertahan hidup di ICU *Infection Centre* RS Wahidin Sudirohusodo.
3. Membandingkan profil koagulasi kedua kelompok.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Sebagai sumber ilmiah untuk mengetahui perbandingan profil koagulasi pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi antikoagulan yang bertahan hidup dan tidak bertahan hidup di ICU.
2. Sebagai acuan untuk pemantauan dan manajemen pasien COVID-19 dengan koagulopati yang dirawat di ICU.
3. Sebagai sumber ilmiah untuk penelitian berikutnya dan mendorong bagi pihak yang berkepentingan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai karakteristik pasien COVID-19 dengan koagulopati yang dirawat di ICU.

BAB II

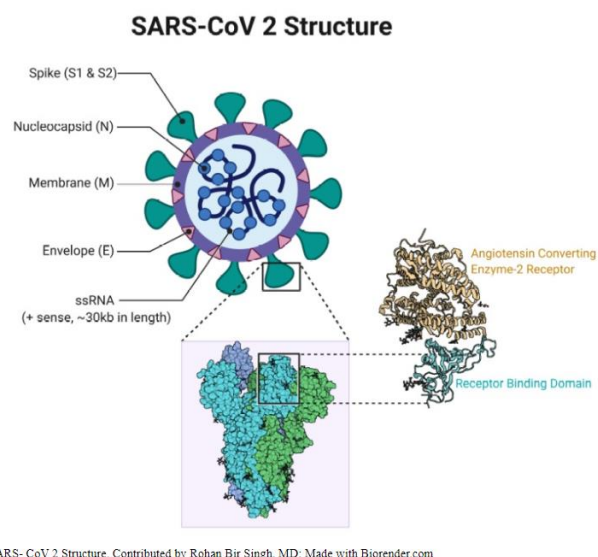
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Umum

Corona virus merupakan virus RNA strain tunggal positif yang memiliki kapsul. Virus ini menginfeksi banyak spesies inang. Secara umum, corona virus dibagi menjadi 4 yaitu, corona virus α , β , γ , dan δ berdasarkan struktur genom mereka. Corona virus α dan β hanya menginfeksi mamalia. Corona virus α pada manusia seperti 229E dan NL63 adalah penyebab utama flu biasa dan *croup*. Berbeda dengan SARS-CoV, SARS-CoV-2 diklasifikasikan sebagai β corona virus (Yuki K dkk., 2020; Wiersinga WJ dkk., 2020).

Siklus hidup dari virus ini memiliki 5 tahapan, yaitu: perlekatan, penetrasi, biosintesis, maturasi dan pelepasan. Ketika virus berikatan dengan reseptor dari inang (perlekatan), virus ini masuk ke dalam sel inang melalui proses *endositosis* atau *membran fusion* (penetrasi). Ketika isi dari virus tersebut masuk ke dalam sel inang, RNA virus masuk ke dalam nukleus untuk proses replikasi. mRNA dari virus berguna dalam proses pembentukan protein virus (biosintesis). Partikel baru dari virus ini telah terbentuk (maturasi) kemudian dilepaskan. Corona virus memiliki 4 struktur protein yaitu: Paku (S), Membran (M), Kapsul (E) dan nukleokapsid (N). Bagian paku tersusun dari transmembran trimetrik glikoprotein yang menonjol dari permukaan virus, yang mana paku inilah

yang menentukan keberagaman dari coronavirus dan sel inang utama. Bagian paku terdiri dari dua subunit fungsional yaitu: subunit S_1 yang bertanggung jawab terhadap proses berikatan dengan reseptor sel inang dan subunit S_2 yang bertanggung jawab dengan proses penggabungan virus dengan membran seluler. *Angiotensin-converting enzim 2(ACE-2)* telah diidentifikasi sebagai reseptor fungsional *SARS-CoV*. Hasil analisis struktural dan fungsional menunjukkan paku dari *SARS-CoV-2* juga berikatan dengan reseptor *ACE*. Ekspresi dari *ACE2* sangat banyak di paru-paru, jantung, ileum, ginjal dan kandung kemih. Pada paru, *ACE2* sangat banyak di sel epitel paru. Adanya ikatan *SARS-CoV-2* dengan target tambahan memerlukan penelitian lebih lanjut mengenai ikatan antara *SARS-CoV-2* dengan protein inang, dan proses pembelahan protease dari protein paku (Yuki K dkk., 2020).



Gambar 1. Struktur virus SARS-COV-2 (Casella M dkk., 2020)

Pada pemeriksaan *computerized tomography* (CT) Scan, karakteristik opasifikasi *pulmonary ground glass* dapat terlihat pada pasien, bahkan pada pasien yang asimtomatik. Oleh karena ekspresi dari *ACE2* sangatlah banyak di sisi apex dari sel epitel paru di ruang alveolar, virus ini bisa masuk dan menghancurkan sel tersebut. Hal ini sesuai dengan fakta bahwa kerusakan awal pada paru sering terlihat pada bagian distal saluran napas. Sel epitel, alveolar, makrofag, dan sel dendritik merupakan tiga komponen utama imunitas bawaan untuk melawan virus di saluran napas. Sel dendrit berada di bawah epitelium. Makrofag berada di sisi apex dari epitelium. Sel dendritik dan makrofag bertugas sebagai imunitas bawaan hingga imunitas adaptif diperoleh. Sel T yang memediasi respon terhadap perlawanan coronavirus telah banyak diteliti sebelumnya. Respon sel T diinisiasi oleh presentasi sel antigen melalui sel dendritik dan makrofag (Yuki K dkk., 2020).

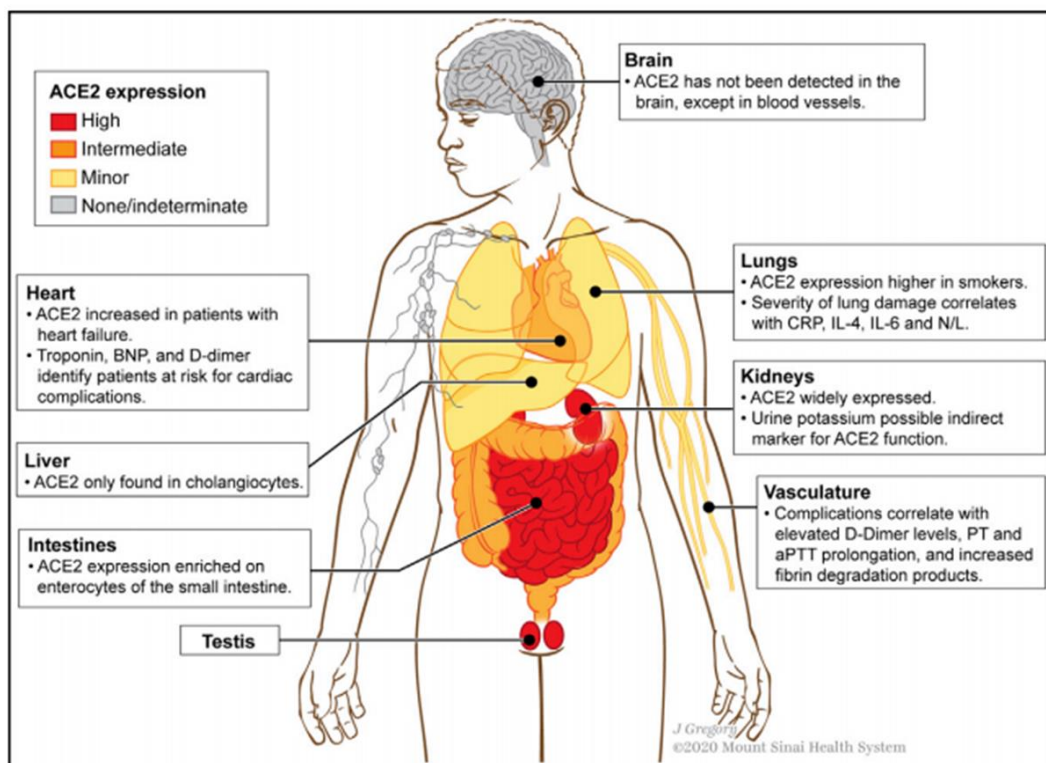
Sel dendrit dan makrofag dapat memfagositosis sel yang berapoptosis terinfeksi oleh virus. Berdasarkan database genom imunologi, ekspresi dari *ACE2* terdapat pada sel dendritik dan makrofag alveolar, namun jumlahnya terbatas. *SARS-CoV-2* dapat berikatan langsung dengan sel dendritik *spesifik interseluler adhesion molecule-3-grabbing non-integrin* (DC-SIGN) dan DC-SIGN berikatan dengan protein (DC-SIGN, L-SIGN) selain pada *ACE2*. DC-SIGN jumlahnya sangat banyak di sel dendritik dan makrofag. Target lain dari *SARS-CoV-2*, jika ada, dapat membantu langsung virus untuk menginfeksi sel dendritik dan

alveolar makrofag. Hal ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut. Antigen presenting sel ini dapat bergerak menuju saluran limfonodus untuk menyerahkan antigen virus kepada sel T. Sel T CD4+ mengaktifkan sel B untuk menghasilkan antibodi virus spesifik, sedangkan sel T CD8+ dapat membunuh langsung sel yang terinfeksi oleh virus (Yuki K dkk., 2020).

Studi imunologi kebanyakan melaporkan mengenai COVID-19 yang berat. Pasien dengan penyakit berat menunjukkan limfopenia, terutama terhadap berkurangnya sel T di darah tepi. Pasien dengan penyakit berat dilaporkan memiliki konsentrasi plasma yang tinggi oleh agen proinflamasi sitokin, termasuk interleukin (IL)-6, IL-10, *granulosit-colony stimulating factors* (G-CSF), *monosit chemoattractant protein 1* (MCP1), *macrophages inflammatory protein* (MIP)1 α , dan *Tumor necrosis factors* (TNF)- α (Yuki K dkk., 2020; Wiersinga WJ dkk., 2020).

Penelitian SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa virus yang menginfeksi epitel sel paru menghasilkan IL-8 dan sebagai tambahan juga IL-6. IL-8 diketahui secara umum sebagai *chemoattractant* terhadap neutrofil dan sel T. Infiltrasi dalam jumlah besar dari sel yang mengalami inflamasi telah diobservasi pada pasien COVID-19 yang bergejala berat, dan sel-sel ini diperkirakan terdiri dari kumpulan sel imun bawaan dan sel imun adaptif. Di antara sel imun bawaan, diperkirakan bahwa kebanyakan adalah neutrofil. Neutrofil dapat berperan sebagai pedang bermata dua karena di sisi lain juga dapat memicu cedera paru. Infiltrasi sel imun

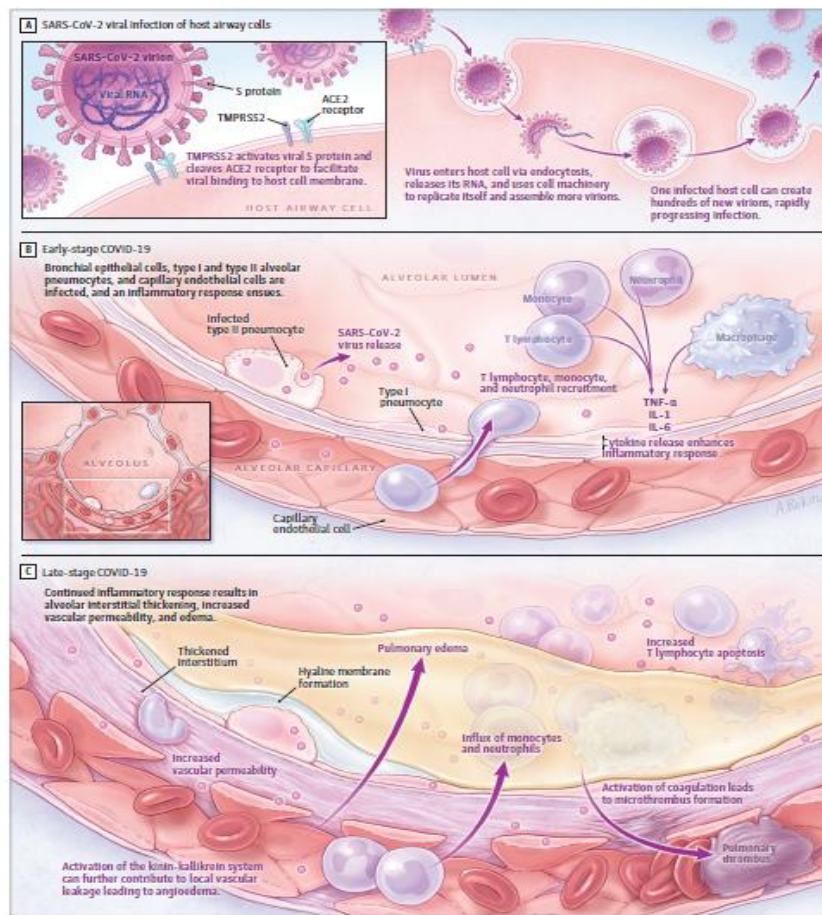
adaptif kebanyakan adalah oleh sel T, mengingat pengurangan yang signifikan dari sel T di sirkulasi telah dilaporkan. Sel T CD8+ adalah sel T sitotoksik primer. Pasien dengan gejala berat juga menunjukkan sel T sitotoksik patologik yang berasal dari sel T CD4+. Sel-sel T sitotoksik ini dapat membunuh virus namun dapat juga menyebabkan adanya cedera pada paru (Yuki K dkk., 2020).



Gambar 2. Ekspresi ACE 2 pada sistem organ yang paling sering terlibat dalam komplikasi COVID-19. (Vabret N dkk., 2020)

Monosit yang bersirkulasi berespon terhadap GM-CSF yang dihasilkan oleh sel T patogenik. Monosit inflamasi subset CD14+ CD16+, yang jarang ditemukan pada pasien sehat kontrol juga didapati dalam presentasi yang cukup tinggi pada pasien COVID-19. Monosit inflamasi subset CD14+ CD16+ memiliki ekspresi tinggi terhadap IL-6 yang

mempercepat progresi respon inflamasi. Catatan penting bahwa ACE2 secara signifikan diekspresikan pada bawaan sel limfoid (ILC)2 dan ILC3. Sel NK merupakan bagian dari ILC 1, yang merupakan bagian ILC paling besar di jaringan paru (~95%). ILC2 dan ILC 3 bekerja pada hemoestatis mukosa. Sejauh ini penelitian tentang ILC 2 dan ILC 3 pada infeksi coronavirus sangatlah terbatas.



Gambar 3. Respon imun host yang diinduksi infeksi SARS-CoV-2 (Wiersinga WJ dkk., 2020).

Sebagai tambahan dari gejala respirasi, thrombosis dan emboli pulmonar telah dilaporkan ada pada pasien yang bergejala berat. Hal ini berhubungan dengan penemuan bahwa peningkatan d-dimer dan level fibrinogen cukup tinggi pada pasien dengan gejala berat. Fungsi dari endotel termasuk proses vasodilatasi, fibrinolisis, dan anti agregasi. Oleh karena endotel memiliki peran penting terhadap regulasi trombosis, profil hiperkoagulabilitas dapat terlihat pada pasien dengan gejala berat, menunjukkan adanya cedera dari endotel. Endotel juga dapat mengekspresikan ACE2. Dari catatan, sel endotel mewakili sekitar 1/3 dari sel paru. Permeabilitas mikrovaskular sebagai akibat dari cedera endotel dapat memfasilitasi infeksi dari virus (Yuki K dkk., 2020).

Oleh karena kasus pertama dari COVID-19 dihubungkan dengan adanya paparan pasien dengan penjual makanan seafood di Huanan, maka adanya transmisi dari hewan ke manusia menjadi perkiraan utamanya, walaupun kasus berikutnya bisa saja tidak ada hubungan dengan kasus ini. Oleh karena itu, setelah disimpulkan transmisi berikutnya adalah manusia ke manusia, dan pasien simptomatik adalah penyebaran utama dari COVID-19 ini (Casella M dkk., 2020).

Sama dengan patogen penyakit respirasi lain, termasuk flu dan rhinovirus, transmisi pada COVID-19 telah dipercaya melalui droplet respirasi (partikel > diameter 5-10 μ m) melalui batuk dan bersin. Transmisi aerosol juga merupakan kemungkinan penyebaran virus ini dalam ruang tertutup. Analisis data mengemukakan adanya penyebaran dari SARS-

Cov-2 di China melalui kontak erat dengan individu ini, penyebaran ini faktanya terbatas pada keluarga individu tersebut, tenaga kesehatan profesional, dan individu lain yang kontak erat dengan individu yang terjangkit (Casella M dkk., 2020).

2.2. Pneumonia COVID-19

Mekanisme patogenik yang menyebabkan pneumonia sangatlah kompleks. Penelitian klinis dan preklinis menunjukkan adanya aspek infeksi yang memicu reaksi imunologik yang berlebihan pada tubuh pasien yang terjangkit. Pada beberapa kasus reaksi ini ada yang dikenal sebagai badai sitokin. Hasilnya adalah kerusakan jaringan yang luas disertai dengan adanya gangguan koagulasi. Beberapa waktu lalu Italia mengumumkan pasien dengan badai sitokin dalam kondisi *MicroCLOTS (mikrovascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory reaction and microvascular pulmonary thrombosis)*. Dimana beberapa sitokin seperti *TNF alfa*, *IL-1beta*, *IL-8*, *IL-12*, *Interferon gamma inducible protein (IP10)*, *makrofag inflammatory protein 1A (MIP1A)*, dan *monosit chemoattractant protein 1 (MCP1)* berhubungan dengan kaskade reaksi inflamasi ini. Protagonis dalam kaskade ini adalah *IL-6*, dimana *IL-6* diproduksi dari hasil aktivasi leukosit, dapat membantu pertumbuhan beberapa kategori sel, dan menghambat pertumbuhan yang lain. *IL-6* juga menstimulasi produksi dari fase akut protein dan memiliki peran penting dalam termoregulasi, perawatan tulang, dan fungsi dari system saraf

pusat. Walaupun peran utama dari IL-6 adalah agen proinflamasi, IL-6 juga memiliki efek anti inflamasi (Cascella M dkk., 2020).

IL-6 juga meningkat pada penyakit inflamasi, infeksi, gangguan autoimun, penyakit kardiovaskular dan beberapa tipe penyakit keganasan. IL-6 juga terlibat dari patogenesis sindrom pelepasan sitokin (CRS) yang merupakan sindrom inflamasi sistemik yang ditandai dengan demam, dan disfungsi multiple organ. Telah dibuktikan bahwa, ikatan SARS-Cov-2 dengan TLR menginduksi pro IL-1beta yang mana dapat memediasi adanya inflamasi pada paru hingga kondisi fibrosis pada paru (Cascella M dkk., 2020).

Para peneliti di China telah melaporkan pembagian manifestasi klinis berdasarkan berat ringannya penyakit menjadi 3 bagian.

1. Gejala ringan : Non-Pneumonia, atau pneumonia ringan, yang muncul pada hampir 81% kasus.
2. Gejala berat : sesak napas, RR>30x/mnt, SpO2 ≤ 93%, P/F ratio <300 dan atau adanya gambaran infiltrasi paru >50% dalam 24 hingga 48 jam. Ini muncul pada 14% kasus
3. Gejala kritikal : gagal napas, syok sepsis, adanya multiple organ disfungsi (MODS) atau MODF pada 5% kasus (Cascella M dkk., 2020).

2. 3. ARDS Terkait COVID-19

ARDS terjadi sebagai akibat dari respon peradangan sistemik akut yang bisa disebabkan oleh kerusakan paru-paru, baik langsung atau tidak langsung. Tahap eksudatif awal menyebabkan kerusakan alveolar yang luas dengan penghancuran epitel dan sel endotel. COVID-19 terutama mempengaruhi sistem pernapasan dengan kerusakan kecil pada organ lain. Penelitian melaporkan bahwa cedera miokard akut (7,2-17%) dan cedera ginjal akut (2,9-15%) dapat terjadi pada pasien yang parah. Insidens ARDS yang dilaporkan adalah 15,6-31%, lebih tinggi dari kerusakan organ lainnya (Chen N dkk., 2020; Wang D dkk., 2020; Huang C dkk., 2020; Guan WJ dkk., 2020; Zhou F dkk., 2020).

Gejala pernapasan paling umum dari COVID-19 adalah batuk kering (59,4-82%), produksi dahak kurang. Ini menunjukkan bahwa cedera pada sel epitel alveolar adalah penyebab utama ARDS terkait COVID-19, dan sel-sel endotel lebih sedikit rusak karenanya kurang eksudasi. Sel endotel melapisi permukaan bagian dalam pembuluh darah di semua organ. Mungkin karena lebih sedikit kerusakan pada sel endotel, fungsi organ lainnya kurang terlibat dalam pasien COVID-19 (Chen N dkk., 2020; Wang D dkk., 2020; Huang C dkk., 2020; Guan WJ dkk., 2020; Zhou F dkk., 2020).

Sistem pernapasan terutama terlibat pada pasien COVID-19. Beberapa pasien memiliki indeks oksigenasi rendah, menunjukkan kegagalan pernapasan yang berat. Temuan pencitraan dada

menunjukkan keterlibatan dari kedua paru-paru. Pemindaian CT scan dada biasanya menunjukkan bayangan *patchy* bilateral multifokal dan /atau ground-glass opacities (GGO), beberapa pasien menunjukkan campuran ground-glass opacities dan konsolidasi. Hasil CT menunjukkan cedera paru-paru yang difus dan parah. Namun, manifestasi klinisnya relatif ringan pada beberapa pasien. Pasien-pasien ini mungkin tidak memiliki keluhan sesak napas, tidak ada peningkatan signifikan laju pernapasan, dan tidak ada gangguan pernapasan. Hemodinamik dan indeks perfusi jaringan seperti laktat juga relatif stabil. Gejala klinis tidak konsisten dengan keparahan temuan laboratorium dan pencitraan. Namun, pasien ini dapat memburuk dengan cepat dan perlu dipantau secara ketat. Tingkat karbon dioksida darah dapat menjadi indikator yang bermakna untuk ventilasi mekanik invasif (Chung M dkk., 2020).

Kriteria ARDS Berlin mendefinisikan bahwa untuk pasien didiagnosis ARDS, awitannya harus dalam 1 minggu dari gejala klinis yang diketahui atau gejala pernapasan yang memburuk. Laporan onset COVID-19 terkait ARDS adalah serupa dalam penelitian yang berbeda. Huang dkk. pertama kali melaporkan 41 kasus COVID-19 dimana waktu rata-rata dari timbulnya gejala menjadi ARDS adalah 9,0 hari (8,0–14,0). Selanjutnya, Wang dkk. Melaporkan 138 kasus COVID-19 di mana waktu rata-rata dari gejala pertama ARDS adalah 8,0 hari (6,0-12,0). Zhou dkk. melaporkan waktu rata-rata mulai dari onset penyakit hingga ARDS adalah 12,0 hari (8,0-15,0). Penelitian oleh Chen dkk. dan Guan dkk. tidak

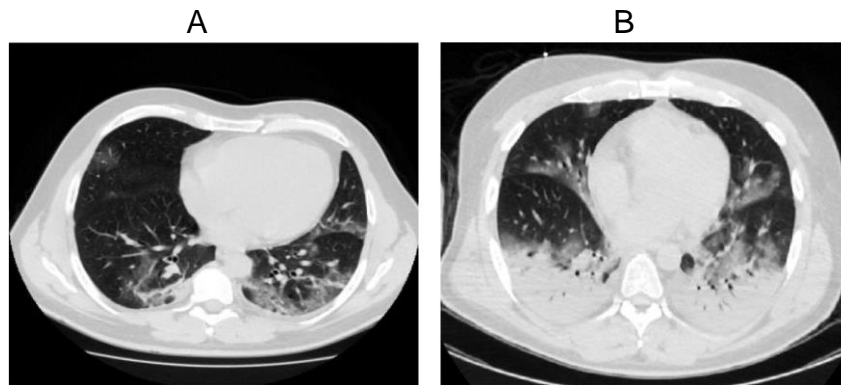
melaporkan onset ARDS. Waktu onset ARDS terkait COVID-19 adalah 8-12 hari, dengan demikian batas onset 1 minggu untuk ARDS Kriteria Berlin tidak berlaku untuk ARDS terkait COVID-19. Hal ini mengingatkan kita untuk lebih memperhatikan perkembangan ARDS pada pasien dengan perjalanan lebih dari seminggu (Chen N dkk., 2020; Wang D dkk., 2020; Huang C dkk., 2020; Guan WJ dkk., 2020; Zhou F dkk., 2020; Ranieri VM dkk., 2012).

Tidak semua kasus kegagalan pernapasan akut yang disebabkan oleh COVID-19 adalah ARDS. Temuan CT khas COVID-19 menunjukkan bayangan ground-glass bilateral dengan distribusi ke perifer paru. Meskipun ada konsolidasi dan eksudasi, itu bukan gambaran "khas" ARDS. ARDS adalah suatu kondisi yang berhubungan dengan banyak proses penyakit, menghasilkan penurunan complians paru-paru dan hipoksemia berat. Complians paru-paru mungkin relatif normal pada beberapa pasien ARDS terkait COVID-19 yang memenuhi kriteria ARDS Berlin. Ini jelas tidak konsisten dengan ARDS yang disebabkan oleh faktor lain. Selain itu, complians paru-paru relatif tinggi pada beberapa pasien ARDS terkait COVID-19, yang tidak konsisten dengan keparahan hipoksemia (Chung M dkk., 2020; Ranieri VM dkk., 2012).

Menurut definisi Berlin, ARDS dibagi menjadi tiga tahap berdasarkan indeks oksigenasi ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) pada tekanan akhir ekspirasi positif (PEEP) ≥ 5 cmH₂O: ringan ($200\text{mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$), sedang ($100\text{mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$), dan parah

($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$). Klasifikasi ARDS menentukan keparahan penyakit dan pilihan protokol pengobatan. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa lebih dari 50% pasien dengan ARDS sedang dan berat menurut definisi Berlin tidak menunjukkan kerusakan alveolar yang difus. Bahkan, rentang spesifik di mana hipoksemia dievaluasi berbeda di antara klinisi. Dari perspektif terapi, intensitas pengobatan tambahan bervariasi sesuai dengan tingkat hipoksemia. Jadi diperlukan klasifikasi keparahan ARDS yang lebih cocok sehingga dapat secara akurat mengidentifikasi pasien untuk terapi tertentu (Ranieri VM dkk., 2012).

Meskipun dapat memenuhi definisi ARDS Berlin, pneumonia COVID-19 adalah penyakit khusus dengan fenotip unik. Karakteristik utamanya adalah disosiasi antara tingkat keparahan hipoksemia dan pemeliharaan mekanika pernapasan yang relatif baik. Memang, median komplians sistem pernapasan biasanya sekitar 50 ml / cmH₂O. Dari catatan, pasien dengan komplians pernapasan lebih rendah atau lebih tinggi dari nilai median mengalami hipoksemia dengan keparahan yang serupa. Ada dua jenis pasien ("non-ARDS, "tipe 1, dan ARDS, tipe 2) dengan patofisiologi yang berbeda. Saat datang ke rumah sakit, pasien tipe 1 dan tipe 2 dapat dibedakan dengan CT scan (Gattinoni L dkk., 2020).



Gambar 4. CT scan pasien, A: non-ARDS tipe 1, B: ARDS tipe 2 (Gattinoni L dkk., 2020).

Tipe 1: Complians paru mendekati normal dengan pneumonia virus terisolasi

Pada pasien ini, hipoksemia berat dikaitkan dengan complians sistem pernapasan $> 50 \text{ ml / cmH}_2\text{O}$. Volume gas paru-paru tinggi, rekrutmen minimal, dan hipoksemia kemungkinan karena hilangnya vasokonstriksi paru hipoksik dan gangguan regulasi aliran darah paru. Karena itu, hipoksemia berat terutama disebabkan ketidakcocokan ventilasi / perfusi (VA / Q). PEEP tinggi dan posisi telungkup tidak meningkatkan oksigenasi melalui perekrutan daerah yang kolaps, tetapi mendistribusikan kembali perfusi paru, meningkatkan hubungan VA / Q. CT scan paru-paru pada pasien tersebut mengkonfirmasi bahwa tidak ada area signifikan untuk direkrut, tetapi campuran vena kanan-ke-kiri biasanya sekitar 50% (Gattinoni L dkk., 2020).

Tipe 2: Complians paru menurun

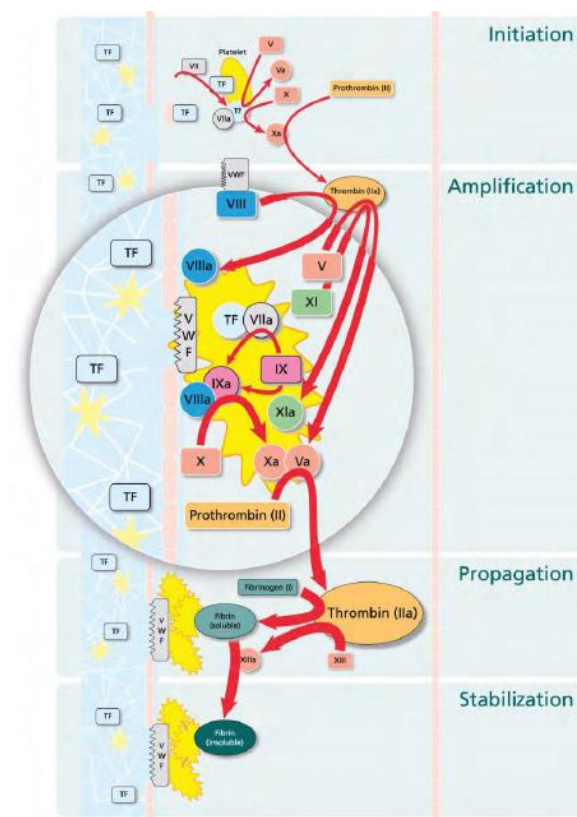
Pada 20-30% dari pasien COVID-19 yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU), hipoksemia berat dikaitkan dengan nilai complians $< 40 \text{ ml / cmH}_2\text{O}$, menandakan ARDS berat. Sangat mungkin bahwa complians

lebih rendah (misalnya, volume gas yang lebih rendah dan peningkatan kemampuan merekrut) disebabkan oleh evolusi alami penyakit, tetapi tidak dapat dikecualikan kemungkinan bahwa beratnya kerusakan (peningkatan edema) sebagian akibat dari manajemen pernapasan awal. Memang sebagian pasien yang hipoksemik ini mendapat CPAP atau ventilasi non-invasif sebelum masuk ICU dan datang dengan drive pernapasan yang sangat tinggi, upaya inspirasi yang kuat, dan tekanan intrathoracic negatif yang tinggi. Karena itu, sebagai tambahan untuk pneumonia virus, pasien-pasien tersebut kemungkinan mengalami cedera paru yang diinduksi ventilator (Gattinoni L dkk., 2020).

2.4. Koagulasi

Pembekuan darah (koagulasi) dimulai dalam beberapa detik setelah cedera pembuluh darah dan dianggap sebagai salah satu sistem perbaikan jaringan tercepat dalam tubuh manusia. Tujuan utama koagulasi adalah untuk menutup pembuluh yang terluka, dan hal ini dicapai dengan agregasi trombosit di lokasi cedera. Pertama, sumbat trombosit yang longgar terbentuk, yang kemudian distabilkan dengan pembentukan jaringan fibrin. Kedua peristiwa tersebut, masing-masing dikenal sebagai hemostasis primer dan sekunder, yang tidak hanya mencegah kehilangan darah tetapi juga memicu penyembuhan luka dan regenerasi jaringan. Karena lokasi perdarahan juga merupakan titik masuk potensial mikroorganisme, koagulasi adalah salah satu sistem regulasi humoral pertama untuk menghadapi mikroorganisme yang menyerang.

Peptida antimikroba dilepaskan dari trombosit saat koagulasi diaktifkan. Selain itu, sumbat trombosit fibrinogen yang utuh dapat memberikan permukaan aktif yang memungkinkan perekrutan, perlekatan, dan aktivasi sel fagositosis. Selain itu, faktor koagulasi mampu memicu reaksi pro- dan anti-inflamasi dengan mengaktifkan reseptor yang diaktifkan protease pada sel imun (Wahed A & Dasgupta A, 2015).



Gambar 5. Inisiasi, amplifikasi, propagasi, stabilisasi hemostasis dan pembentukan gumpalan. Ini menggambarkan kompleksitas proses pembekuan dan menggambarkan interaksi antara faktor koagulasi dan permukaan sel trombosit dalam apa yang telah digambarkan sebagai model seluler hemostasis. Empat tahapan berurutan dan saling terkait termasuk inisiasi, amplifikasi, propagasi, dan stabilisasi seperti yang ditunjukkan. Model ini juga menggabungkan beberapa aspek model klasik air terjun / kaskade, dan penjelasan tambahan aspek hemostasis yang tidak dijelaskan pada model aseluler klasik (Levy JH, 2015).

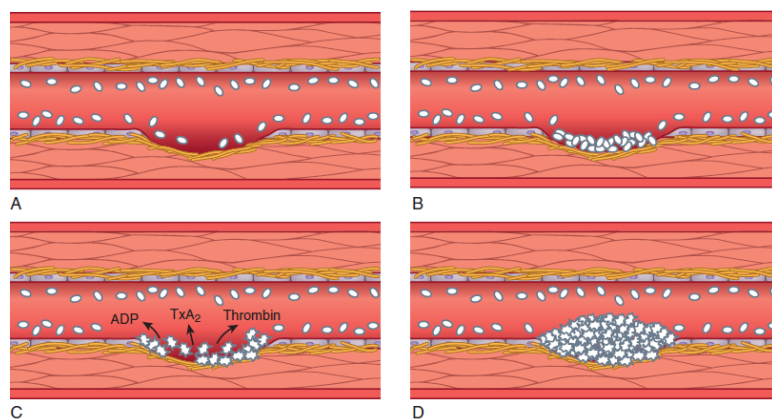
Hemostasis sekunder terjadi dengan pembentukan bekuan fibrin. Jalur pembekuan terdiri dari jalur ekstrinsik, jalur intrinsik, dan jalur umum. Konsep proses koagulasi sebagai satu rangkaian konversi enzimatik bertahap pertama kali diusulkan pada tahun 1964 dan dijelaskan di bawah kategori jalur intrinsik (tergantung pada aktivasi kontak oleh permukaan bermuatan negatif dan melibatkan faktor koagulasi V, VIII, IX, XI, dan XII) dan jalur ekstrinsik (bergantung pada faktor jaringan yang terpapar sirkulasi dan melibatkan faktor jaringan dan faktor VIII), menyatu ke jalur umum untuk mengaktifkan faktor X. Jalur intrinsik dimulai dengan aktivasi faktor XII, yang pada gilirannya mengaktifkan faktor XI. Kemudian, faktor XI mengaktifkan faktor IX. Faktor IX teraktivasi dan faktor VIII teraktivasi dapat mengaktifkan faktor X di jalur umum, yang pada gilirannya — dengan bantuan faktor V — mengubah protrombin (faktor II) menjadi trombin (faktor IIA). Trombin mengubah fibrinogen (faktor I) menjadi fibrin. Fibrin distabilkan oleh faktor XIII. Aktivasi faktor XII membutuhkan kallikrein dan kininogen berat molekul tinggi (HMWK) untuk aktivasi. Kallikrein berasal dari prekallikrein (Wahed A & Dasgupta A, 2015).

2.4.1. Trombosit

Peran fisiologis utama trombosit adalah mendukung hemostasis di lokasi cedera vaskular dengan membentuk sumbat yang menahan kehilangan darah. Normalnya, trombosit berbentuk cakram bersirkulasi di aliran darah tanpa menempel pada endotel dinding pembuluh darah. Saat endotel rusak, trombosit menempel pada bagian kolagen subendotel yang terbuka dan kolagen-tidak bergerak faktor von Willebrand (VWF). Adhesi

platelet di lokasi dinding pembuluh darah yang rusak memulai peristiwa aktivasi melalui jalur pensinyalan intraseluler yang memicu:

- (1) Reorganisasi sitoskeleton aktin yang menghasilkan perubahan bentuk dari cakram menjadi bulatan tak beraturan dengan filopodia, dan memungkinkan penyebaran platelet untuk meningkatkan permukaan kontak;
- (2) Sekresi butiran padat dan isi butiran α , termasuk ADP dari butiran padat;
- (3) Pembentukan dan pelepasan pembawa pesan kedua termasuk tromboksan A₂ (TxA₂);
- (4) Pemaparan *phosphatidylserine* (PS) pada permukaan platelet, sehingga menciptakan prokoagulan yang mengaktifkan permukaan platelet untuk perakitan faktor koagulasi kompleks yang mempercepat pembentukan trombin (Levy JH dkk., 2014).



Gambar 6. Respon hemostatik trombosit terhadap cedera dinding pembuluh darah. (A) Gangguan lapisan sel endotel pembuluh darah mengekspos konstituen dari matriks ekstraseluler subendotel. (B) Trombosit menempel dan menyebar pada matriks konstituen. (C) Trombosit teraktivasi mengeluarkan ADP, mensintesis dan melepaskan TxA₂, dan mempromosikan pembentukan trombin. (D) ADP, TxA₂, dan trombin mengaktifkan trombosit tambahan yang berkumpul untuk membentuk sumbat trombosit (Levy JH dkk., 2014).

Trombosit agonis, termasuk ADP, TxA₂, dan trombin, berikatan dengan membran reseptor spesifiknya, memulai jalur pensinyalan yang mengubah integrin α IIb β 3 dari keadaan afinitas rendah istirahat ke afinitas tinggi keadaan aktif yang mampu mengikat ligannya. Fungsi Fibrinogen divalen dan VWF multivalen sebagai jembatan antara α IIb β 3 pada trombosit aktif yang berdekatan, menghasilkan agregasi dan pembentukan sumbat. Rangkaian respons trombosit ini penting untuk fungsi hemostatic trombosit, dan bila terganggu oleh kelainan bawaan atau didapat, perdarahan bisa terjadi. Namun, jika peristiwa yang sama terjadi pada pecahnya plak aterosklerotik, hal ini dapat menyebabkan pembentukan trombus kaya trombosit yang dapat menyumbat lumen arteri dan menyebabkan iskemia (Levy JH dkk., 2014).

Trombosit dapat melindungi atau meningkatkan respon kekebalan tubuh terhadap patogen. Trombosit berikatan dengan sejumlah mikroba yang berbeda apakah melalui interaksi langsung, sering dimediasi oleh reseptor Fc platelet atau tidak langsung melalui jembatan protein plasma. Trombosit mungkin juga memainkan peran penting dalam pembersihan virus patogen. Interaksi trombosit dengan leukosit memicu rekrutmen dan infiltrasi jaringan yang diperlukan untuk membersihkan patogen. Pada pasien sakit kritis trombositopenia berkorelasi dengan kegagalan multi-organ dan kematian, dan penurunan jumlah trombosit, bahkan tanpa adanya trombositopenia nyata, menandakan hasil yang lebih buruk. Seperti yang disebutkan sebelumnya, ciri unik infeksi Covid-19 adalah

adanya megakariosit ekstra meduler yang secara aktif memproduksi trombosit (Becker RC, 2020).

2.4.2. Waktu Protrombin dan INR (International Normalized Ratio)

Waktu protrombin adalah tes yang banyak digunakan untuk mengevaluasi hemostasis sekunder. PT diukur dengan menambahkan tromboplastin (campuran faktor jaringan, kalsium, dan fosfolipid) ke sampel plasma sitrat pasien, dan pembentukan bekuan ditentukan. Ini juga digunakan sebagai uji skrining untuk mendeteksi kekurangan satu atau lebih faktor koagulasi (fibrinogen dan faktor II, V, VII, dan X). Alat analisa koagulasi otomatis tersedia secara komersial mengukur PT bersama dengan parameter koagulasi lainnya. PT adalah ukuran fungsional dari jalur ekstrinsik dan jalur umum, dan rentang nilai referensi 8,8-11,6 detik. Oleh karena itu, PT adalah tes yang berguna untuk mendeteksi kelainan bawaan atau didapat dalam koagulasi yang berhubungan dengan jalur ekstrinsik. Namun seringkali PT dilaporkan dalam bentuk rasio normalisasi internasional (INR). Tromboplastin yang digunakan dapat bervariasi dari laboratorium ke laboratorium dan dari satu negara ke negara lain. INR diperkenalkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) untuk mengatasi variabilitas dalam hasil PT karena sensitivitas yang berbeda dari reagen tromboplastin yang diproduksi oleh produsen yang berbeda. Namun, melaporkan hasil sebagai INR memastikan hasil sebanding antara laboratorium yang berbeda. INR dihitung sebagai berikut:

$$\text{INR} = [\text{PT pasien} / \text{PT normal rata-rata}]^{\text{ISI}}$$

Dimana ISI adalah indeks standar internasional, yang tersedia dari sisipan paket reagen. Nilai normal INR adalah 0,8-1,2 (Wahed A & Dasgupta A, 2015; Hoffman R dkk., 2018).

PT / INR digunakan secara luas untuk memantau efek antikoagulan warfarin dan antagonis vitamin K lainnya dan untuk menyesuaikan dosisnya. Secara klinis, ini adalah pengukuran in vitro dari jalur koagulasi ekstrinsik dan umum dan karenanya harus mendeteksi defisiensi faktor II, V, VII dan X, dan konsentrasi fibrinogen yang sangat rendah. Seperti semua tes koagulasi, PT / INR dibatasi oleh variabilitas biologis, ketidakpekaan terhadap banyak gangguan perdarahan (misalnya, defisiensi faktor XIII, defisiensi a₂-antiplasmin), variabilitas hasil karena perbedaan reagen dan penganalisis koagulasi, dan kesalahan pra-analisis. Selain itu, hasil PT bisa memanjang pada anak kecil. Sebuah penelitian pada subjek sehat dikategorikan menjadi 3 kelompok umur (1–5 tahun, 6–10 tahun, dan 11–18 tahun) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara semua kelompok dalam hal aPTT; Namun, anak-anak di kelompok usia termuda memiliki rata-rata PT yang signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan orang dewasa (P = 0.03) (Hoffman R dkk., 2018).

2.4.3. Waktu Tromboplastin Parsial Teraktivasi

Waktu tromboplastin parsial teraktivasi adalah tes skrining koagulasi global yang digunakan untuk penilaian status koagulasi pada pasien dengan dugaan defisiensi faktor koagulasi yang didapat dari jalur

intrinsik dan umum dari sistem koagulasi. Pemeriksaan dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain kadar faktor VIII, IX, XI, XII, X, II, dan fibrinogen. APTT banyak digunakan untuk memantau terapi antikoagulasi dengan heparin kadar yang rendah (dari 0,1 IU / mL sampai sekitar 1 IU / mL). Dalam populasi normal, aPTT bervariasi, dan variabilitas antar individu ini tercermin dalam interval nilai rujukan yang lebar. Interval nilai rujukan aPTT juga berbeda antara laboratorium yang menggunakan reagen dengan faktor sensitivitas yang berbeda dan komposisi lipid yang berbeda serta instrumentasi yang berbeda. Reagen aPTT adalah campuran fosfolipid dan aktivator (misalnya kaolin, silika, atau asam *ellagic*). Penelitian telah menunjukkan perbedaan yang cukup besar dalam responsivitas dari berbagai reagen aPTT terhadap defisiensi faktor koagulasi ringan dan sedang, terutama faktor VIII dan IX. Selanjutnya, pada 1,5% sampai 3% populasi, aPTT memanjang karena defisiensi faktor XII ringan sampai berat. Namun, perpanjangan ini tidak terkait dengan peningkatan risiko perdarahan (Hoffman R dkk., 2018).

APTT banyak digunakan untuk memantau terapi heparin tak terpecah (UFH) dan agen antikoagulan lainnya, termasuk penghambat trombin langsung. Batasan untuk tes ini meliputi variabilitas biologis, ketidakpekaan terhadap beberapa gangguan perdarahan yang penting secara klinis (misalnya, defisiensi faktor XIII, defisiensi α_2 -antiplasmin), variabilitas dalam instrumentasi dan reagen, sensitivitas rendah terhadap defisiensi jalur umum (fibrinogen, protrombin), variabilitas karena

perubahan fisiologis (misalnya, pada kehamilan, stres fisik, atau trauma), pemanjangan yang tidak relevan secara klinis karena defisiensi faktor tertentu (misalnya, faktor XII [salah satu penyebab paling umum dari perpanjangan aPTT yang tidak terduga], prekallikrein, dan defisiensi kininogen berat molekul tinggi), dan kesalahan pre analisis seperti pengambilan spesimen yang tidak tepat (Hoffman R dkk., 2018).

2.4.4. D-dimer

D-dimer adalah biomarker pembentukan dan degradasi fibrin yang dapat diukur dari darah lengkap atau dalam plasma. Individu yang sehat memiliki kadar D-dimer bersirkulasi yang rendah, sedangkan kadar yang meningkat ditemukan dalam kondisi yang terkait dengan trombosis. Peningkatan kadar D-dimer juga ditemukan pada kondisi yang berhubungan dengan pembentukan fibrin seperti kehamilan, peradangan, kanker dan pembedahan. D-dimer telah diselidiki secara ekstensif untuk diagnosis tromboemboli vena (VTE) dan digunakan secara rutin untuk indikasi ini. D-dimer juga telah dievaluasi untuk menentukan durasi optimal antikoagulasi pada pasien VTE, untuk mendiagnosis dan memantau koagulasi intravaskuler diseminata (DIC), dan untuk mengidentifikasi pasien medis yang berisiko tinggi terkena VTE. Peran dari D-dimer pada pasien dengan kondisi lain seperti memprediksi risiko stroke pada fibrilasi atrium, mengidentifikasi pasien dengan penyakit arteri koroner (Weitz JI dkk., 2017; Geissenberger F dkk., 2019; Szigeti RG & Staros EB, 2019).

D-dimer dihasilkan saat jaringan fibrin yang terkait silang mengalami degradasi yang dimediasi oleh plasmin. Proses degradasi dimulai saat fibrin terikat plasminogen diubah menjadi plasmin oleh pengaktivasi plasminogen jaringan. Mengingat plasminogen bersirkulasi dalam plasma, pengaktivasi plasminogen jaringan dilepaskan secara lokal dari sel endotel sebagai respons terhadap cedera. Plasminogen dan pengaktivasi plasminogen jaringan terikat ke permukaan fibrin untuk membentuk kompleks rangkap tiga yang mempromosikan aktivasi plasminogen. Jadi, pembentukan plasmin terlokalisasi pada fibrin, memastikan bahwa degradasi fibrinogen yang bersirkulasi minimal (Weitz dkk., 2017).

Plasmin yang terikat fibrin mendegradasi jaringan fibrin menjadi fragmen-fragmen yang larut, yang merupakan blok penyusunnya adalah (DD)E: kompleks yang terdiri dari D-dimer yang dibentuk dari domain D (DD) berdekatan yang terkait silang ditautkan secara tidak kovalen ke fragmen E. Lebih lanjut proteolisis yang dimediasi plasmin dari fragmen E melepaskannya dari kompleks (DD) E, dan D-dimer kemudian bersirkulasi masuk ke plasma dengan waktu paruh kira-kira 8 jam sampai dibersihkan oleh ginjal dan sistem retikulo endotelial. Oleh karena D-dimer hanya bisa dihasilkan ketika ada pembentukan dan degradasi dari fibrin yang terikat silang, D-dimer dapat menjadi penanda global aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolitik, dan berfungsi sebagai penanda tidak langsung aktivitas trombotik (Weitz dkk., 2017).

Hasil D-dimer tidak bisa dibandingkan di antara berbagai tes, bahkan jika menggunakan format serupa. Alasan perbedaan ini termasuk penggunaan antibodi monoklonal dengan spesifitas berbeda untuk D-dimer, perbedaan metodologi assay atau instrumentasi, dan variasi nilai yang digunakan untuk membedakan antara hasil tes positif dan negatif. Karena banyaknya alasan untuk hasil yang berbeda, standarisasi tes sulit dilakukan. Sebagai perancu tambahan, kadar yang dilaporkan apakah sebagai konsentrasi D-dimer dalam pengujian yang menggunakan D-dimer murni sebagai kalibrator, atau sebagai unit setara fibrinogen yang menggunakan fragmen yang mengandung D-dimer yang dihasilkan dengan pembekuan fibrinogen dengan adanya faktor XIIIa dan kemudian mengeksposnya ke pencernaan plasmin terbatas. Unit ekivalen fibrinogen dapat diubah menjadi konsentrasi D-dimer dengan membagi kadarnya menjadi setengah. Oleh karena itu, klinisi perlu mewaspadaikan karakteristik kinerja uji D-dimer spesifik yang digunakan di institusi mereka (Weitz *et al.*, 2017).

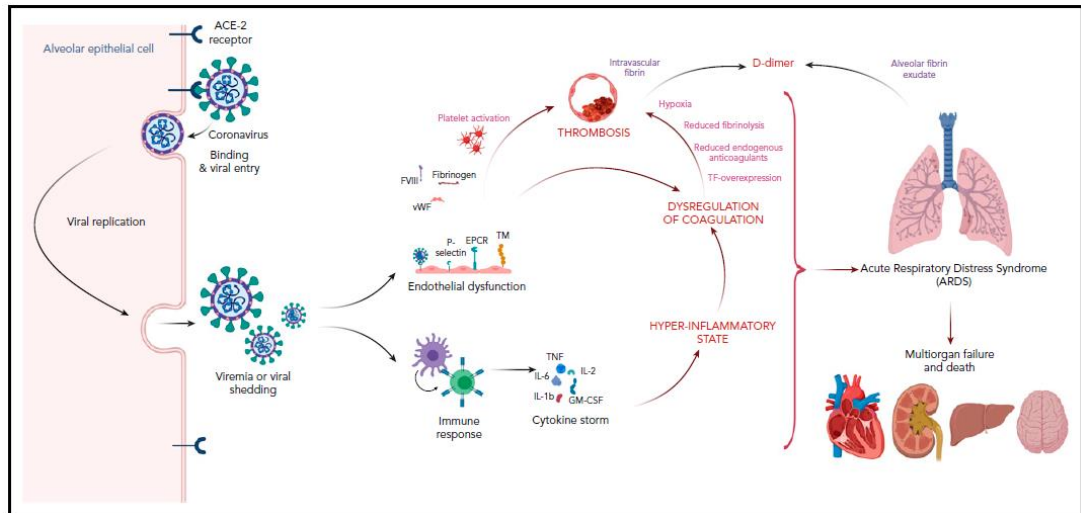
2.5. Koagulopati Terkait COVID-19

SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel dengan berikatan pada reseptor *angiotensin converting enzim 2*, yang diekspresikan pada sel epitel pernapasan dan jenis sel lainnya, termasuk sel endotel. Replikasi virus tidak diperiksa menginduksi respons inflamasi yang ditandai dengan disregulasi peradangan dan koagulasi. Disregulasi koagulasi menghasilkan koagulopati terkait dengan hiperkoagulabilitas sebagaimana

dibuktikan oleh thrombosis vena dan arteri dan disfungsi multi organ (gambar 6). Hingga 20% pasien yang terkena membutuhkan rawat inap, dan angka kematian pada pasien tinggi (Chan NC & Weitz JI, 2020).

Koagulopati terkait dengan COVID-19 ditandai dengan trombositopenia ringan, sedikit perpanjangan waktu protrombin, kadar D-dimer tinggi, dan peningkatan kadar fibrinogen, factor VIII, dan faktor von Willebrand. Kadar D-dimer, produk pemecahan dari tautan silang fibrin, berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan memprediksi risiko trombosis, kebutuhan dukungan ventilasi, dan kematian (Chan NC & Weitz JI, 2020).

Bukti-bukti menunjukkan bahwa COVID-19 dikaitkan dengan keadaan hiperkoagulasi. Jadi, meskipun diberikan antikoagulan tromboprolifaksis, penelitian dari Belanda, Prancis, dan Italia melaporkan tingkat tromboemboli vena (VTE) dan trombosis arteri berkisar dari 15% sampai 30% pada sakit kritis dengan COVID-19 dan; 7% pada mereka yang dirawat di bangsal medis. Pembekuan pada akses kateter, membran dialisis, dan sirkuit ekstrakorporeal juga telah dilaporkan. Selanjutnya pada pasien yang meninggal karena COVID-19, studi otopsi mengungkapkan trombosis vena dalam yang tidak terduga dan beberapa trombus di pembuluh darah paru-paru, ginjal, dan organ lainnya. Temuan ini telah mendorong beberapa dokter untuk menggunakan heparin dosis pengobatan atau heparin berat molekul rendah, bukan dosis profilaksis pada pasien COVID-19 (Chan NC & Weitz JI, 2020).



Gambar 7. Mekanisme potensial yang menghubungkan disregulasi peradangan dan koagulasi dengan trombosis. SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel pernafasan dengan berikatan pada reseptor *angiotensin converting enzim 2* (ACE-2). Virus yang dilepaskan menimbulkan respons inflamasi, yang dapat menjadi maladaptif dalam beberapa kasus yang mengarah ke badai sitokin yang dimediasi oleh sitokin proinflamasi seperti interleukin 1b (IL-1b), IL-2, IL-6, *tumor necrosis factor* (TNF), dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF). Sitokin proinflamasi dan infeksi SARS-CoV-2 pada endotel berkontribusi pada hiperkoagulabilitas dengan peningkatan regulasi prokoagulan seperti faktor jaringan (TF), P-selektin, faktor VIII (FVIII), fibrinogen, dan faktor von Willebrand (vWF); penurunan regulasi antikoagulan seperti *trombomodulin* (TM) dan reseptor protein C endotel (EPCR); dan modulasi fibrinolisis dengan peningkatan ekspresi penghambat aktivator plasminogen tipe 1, dan perekrutan leukosit. Terakhir, hipoksia dan imobilitas di rawat inap pasien dengan COVID-19 adalah pemicu trombosis yang kuat (Chan NC & Weitz JI, 2020).

2. 6. Antikoagulan

Antikoagulan adalah obat yang menunda atau mencegah pembekuan darah. Pada perioperatif, pasien diberikan antikoagulan untuk prosedur kardiovaskular, tromboprolifaksis, atau untuk penyakit kardiovaskular dan / atau atrium fibrilasi. Potensi terapeutik antikoagulan harus dipertimbangkan terhadap risiko peningkatan perdarahan. Banyak

agen juga digunakan dalam perioperatif mungkin tidak bisa dipantau secara rutin, termasuk obat-obatan sebagai heparin dengan berat molekul rendah, antikoagulan oral baru yang termasuk inhibitor trombin langsung (dabigatran [Pradaxa] dan penghambat faktor Xa rivaroxaban [Xarelto] dan apixaban), atau penghambat platelet yang lebih baru (Levy JH, 2015).

Antikoagulan ada dalam sediaan parenteral dan oral. Saat ini tersedia antikoagulan parenteral termasuk heparin, heparin berat molekul rendah (LMWH), fondaparinux, dan penghambat trombin langsung (hirudin, bivalirudin, dan argatroban). Antikoagulan oral termasuk antagonis vitamin K, di mana warfarin adalah agen yang paling sering digunakan di Amerika Utara, dan antagonis antikoagulan oral non-vitamin K (NOACs) yang menargetkan trombin (dabigatranetexilate) atau faktor Xa (rivaroxaban, apixaban, dan edoxaban) (Hoffman R dkk., 2018).

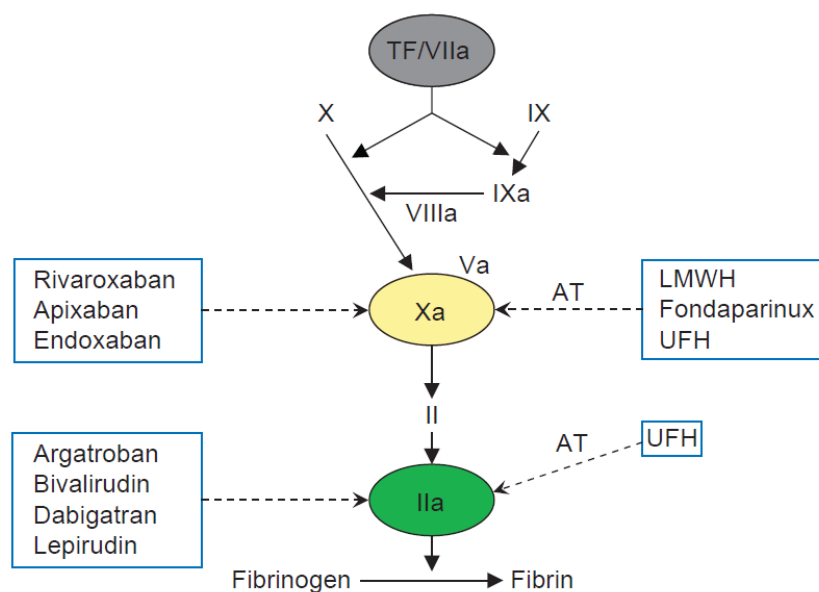
2.6.1. Heparin

Heparin tidak terpecah (UFH) adalah ekstrak usus babi atau paru-paru sapi, di mana heparin disimpan disel mast. Heparin adalah campuran glikosaminoglikan yang sangat tersulfasi dengan berat molekul mulai dari 3.000 hingga 30.000 dalton yang menghasilkan efek antikoagulan dengan mengikat antitrombin (AT) (sebelumnya dikenal sebagai antitrombin III), protease serin yang bersirkulasi.

A. Mekanisme aksi

Heparin bertindak sebagai antikoagulan dengan mengikat AT, meningkatkan laju pembentukan kompleks trombin – AT sebesar 1.000

hingga 10.000 kali. Faktor lain dalam kaskade pembekuan, termasuk faktor Xa tetapi juga XII, XI, dan IX juga dihambat oleh AT. Dengan demikian antikoagulan tergantung pada keberadaan dari jumlah AT yang beredar yang memadai seperti yang ditunjukkan pada gambar 8 (Levy JH, 2015).



Gambar 8. Target utama antikoagulan dijalur koagulasi diarahkan ke salah satu faktor Xa atau trombin (IIa). Heparin tak terpecah (UFH) dan heparin dengan berat molekul rendah (LMWH) membutuhkan AT bersirkulasi sebagai kofaktor, dan hanya UFH yang akan menghambat trombin. Fondaparinux adalah pentasakarida sintetis dan seperti LMWH, secara tidak langsung menghambat faktor Xa, membutuhkan AT sebagai kofaktor. Penghambat faktor Xa langsung tidak tergantung AT dan termasuk rivaroxaban, apixaban, dan endoxaban. Kedua inhibitor trombin oral langsung (dabigatran) dan agen IV secara langsung menghambat thrombin (Levy JH, 2015).

Standarisasi potensi heparin didasarkan pada perbandingan in vitro dengan standar yang diketahui. Satu unit heparin didefinisikan sebagai volume larutan yang mengandung heparin yang akan mencegah 1 mL

darah domba sitrat dari penggumpalan selama 1 jam setelah penambahan 0,2 mL kalsium klorida 1: 100. Heparin harus mengandung setidaknya 120 unit farmakope Amerika Serikat (USP) per mililiter. Karena potensi dari berbagai sediaan komersial heparin dapat sangat bervariasi, dosis heparin harus selalu diresepkan dalam satuan, dan sebagian besar heparin berasal dari babi (Levy JH, 2015).

B. Farmakologi

Heparin harus diberikan secara parenteral. Biasanya diberikan secara subkutan atau dengan infus intravena terus menerus. Saat digunakan untuk tujuan terapeutik, rute intravena paling sering digunakan. Jika heparin diberikan secara subkutan untuk pengobatan trombosis, maka dosis heparin harus cukup tinggi untuk mengatasi keterbatasan *bioavailabilitas* terkait dengan metode pemberian ini (Levy JH dkk., 2014).

Setelah memasuki sirkulasi, heparin berikatan dengan berbagai protein plasma selain antitrombin, yang menurunkan aktivitas antikoagulan. Tingkat ikatan protein heparin bervariasi antara pasien karena beberapa protein ini adalah reaktan fase akut yang kadarnya meningkat pada pasien yang sakit, sedangkan yang lain, seperti multimer dengan berat molekul tinggi dari faktor von Willebrand, dilepaskan ketika trombosit atau sel endotel diaktivasi oleh trombin. Trombosit teraktivasi juga melepaskan faktor trombosit 4 (PF4), protein bermuatan positif yang tinggi yang mengikat heparin dengan afinitas tinggi. Sejumlah besar PF4 yang ditemukan di sekitar trombus arteri yang kaya trombosit memiliki

potensi untuk menetralkan aktivitas antikoagulan heparin secara lokal (Hoffman R dkk., 2018).

Karena kadar protein pengikat heparin sangat bervariasi antara pasien, respon antikoagulan heparin pada dosis tetap atau disesuaikan dengan berat badan tidak dapat diprediksi. Akibatnya, pemantauan koagulasi sangat penting untuk memastikan bahwa respons terapeutik diperoleh saat heparin diberikan untuk tujuan pengobatan (Hoffman R dkk., 2018).

Heparin dibersihkan melalui kombinasi mekanisme cepat, jenuh dan urutan pertama yang jauh lebih lambat. Fase jenuh dari klirens heparin diduga disebabkan oleh pengikatan ke reseptor sel endotel dan makrofag. Heparin terikat diinternalisasi dan depolimerisasi. Mekanisme pembersihan yang lebih lambat dan tidak jenuh sebagian besar di ginjal. Pada dosis terapeutik, sebagian besar heparin dibersihkan melalui mekanisme yang cepat, jenuh, dan bergantung pada dosis. Kinetika pembersihan yang kompleks membuat respons antikoagulan heparin nonlinier pada dosis terapeutik, dengan intensitas dan durasi efek meningkat secara tidak proporsional dengan peningkatan dosis. Jadi, waktu paruh biologis heparin meningkat dari kira-kira 30 menit setelah bolus intravena 25 U / kg, ke 60 menit dengan bolus intravena 100 U / kg, hingga 150 menit dengan bolus 400 U / kg (Hoffman R dkk., 2018).

C. Pemantauan

Terapi heparin dapat dipantau menggunakan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT), tingkat anti-faktor Xa, atau waktu pembekuan yang diaktifkan (ACT). Meskipun aPTT adalah tes yang paling sering digunakan untuk tujuan ini, ada masalah dengan pengujian ini. Reagen aPTT bervariasi dalam kepekaannya terhadap heparin, dan jenis koagulometer yang digunakan untuk pengujian dapat mempengaruhi hasil. Akibatnya, laboratorium harus menetapkan kisaran aPTT terapeutik dengan masing-masing kombinasi reagen-koagulometer dengan mengukur aPTT dan tingkat anti-faktor Xa dalam sampel plasma yang dikumpulkan dari pasien yang diobati dengan heparin. Untuk sebagian besar reagen aPTT dan koagulometer yang digunakan saat ini, kadar terapeutik heparin dicapai dengan perpanjangan dua sampai tiga kali lipat aPTT tersebut (Levy JH, 2015; Hoffman R dkk., 2018).

Tingkat anti-faktor Xa juga dapat digunakan untuk memantau terapi heparin. Dengan tes ini, tingkat terapeutik heparin berkisar antara 0,3 hingga 0,7 U /mL. Meskipun tes ini semakin populer, uji anti-faktor Xa belum distandarisasi, dan hasilnya dapat sangat bervariasi antar laboratorium (Levy JH, 2015; Hoffman R dkk., 2018).

ACT digunakan untuk memantau heparin saat dosis tinggi diberikan (> 100 U / kg) untuk pasien yang menjalani PCI atau operasi jantung dengan bypass kardiopulmoner (CPB) dan yang membutuhkan oksigenasi membrane ekstrakorporeal (ECMO). ACT bervariasi tergantung pada kit

uji mana yang digunakan. Untuk PCI, target ACT adalah 250 hingga 300 detik pada pasien yang tidak menerima inhibitor GPIIb / IIIa dan 200 hingga 250 detik jika inhibitor GPIIb / IIIa diberikan. Untuk CPB, target ACT lebih lama dari 480 detik diinginkan, sedangkan untuk ECMO, target ACT berkisar dari 140 hingga 240 detik (Levy JH, 2015; Hoffman R dkk., 2018).

Hingga 25% pasien yang diobati dengan heparin dengan tromboemboli vena membutuhkan lebih dari 35.000 U / hari untuk mencapai tingkat aPTT terapi. Pasien-pasien ini dianggap resisten terhadap heparin. Ini berguna untuk mengukur tingkat anti-faktor Xa pada pasien ini karena banyak yang akan memiliki tingkat anti-faktor Xa terapeutik meskipun aPTT subterapeutik. Perbedaan dalam hasil tes terjadi karena peningkatan kadar plasmafibrinogen dan faktor VIII, keduanya merupakan protein fase akut, mempersingkat aPTT tetapi tidak berpengaruh pada tingkat anti-faktor Xa. Terapi heparin pada pasien yang menunjukkan fenomena ini paling baik dipantau menggunakan tingkat anti-faktor Xa daripada aPTT. Penderita dengan defisiensi antitrombin bawaan atau didapat dan mereka yang memiliki protein pengikat heparin tinggi yang tidak biasa seringkali membutuhkan dosis heparin yang sangat tinggi untuk mencapai aPTT terapeutik atau tingkat anti faktor Xa. Jika ada korelasi yang baik antara aPTT dan kadar anti-faktor Xa, kedua tes dapat digunakan untuk memantau terapi heparin (Levy JH, 2015; Hoffman R dkk., 2018).

D. Dosis

Untuk profilaksis, heparin biasanya diberikan dalam dosis tetap 5000 U secara subkutan dua atau tiga kali sehari. Dengan dosis rendah ini, pemantauan koagulasi tidak diperlukan. Sebaliknya, pemantauan sangat penting bila heparin diberikan dalam dosis terapeutik karena respon antikoagulan subterapeutik telah dikaitkan dengan risiko trombotik berulang yang lebih tinggi. Nomogram heparin dosis tetap atau berdasarkan berat badan digunakan untuk membakukan dosis heparin dan mempersingkat waktu diperlukan untuk mencapai respons antikoagulan terapeutik. Setidaknya dua nomogram heparin telah divalidasi pada pasien dengan tromboemboli vena dan mengurangi waktu yang dibutuhkan untuk mencapai aPTT terapi. Nomogram heparin yang disesuaikan dengan berat badan juga telah dievaluasi pada pasien dengan sindrom koroner akut (Hoffman R dkk., 2018).

Heparin subkutan dua kali sehari yang tidak dipantau terbukti sama efektif dan amannya dengan LMWH sekali sehari untuk pengobatan awal tromboemboli vena dalam satu penelitian. Heparin dosis tinggi digunakan pengobatan dimulai dengan dosis 333 U / kg diikuti dengan 250 U /kg dua kali sehari sesudahnya. Regimen ini dapat menjadi pilihan bagi pasien dengan insufisiensi ginjal di mana LMWH atau fondaparinux problematis (Hoffman R dkk., 2018).

E. Efek Samping

Risiko perdarahan yang diinduksi heparin meningkat dengan dosis heparin yang lebih tinggi. Pemberian obat yang mempengaruhi hemostasis secara bersamaan, seperti antiplatelet atau agen fibrinolitik, meningkatkan risiko perdarahan, seperti halnya operasi atau trauma. Pasien yang diterapi dengan heparin dengan perdarahan serius dapat diberikan protamine sulfat untuk menetralkan heparin. Protamine sulfat, campuran polipeptida dasar awalnya diisolasi dari sperma salmon, mengikat heparin dengan afinitas tinggi, dan kompleks protamin-heparin yang dihasilkan kemudian dibersihkan. Biasanya, 1 mg protamine sulfat menetralkan 100 U dari heparin. Protamine sulfat diberikan secara intravena. Reaksi anafilaktoid terhadap protamine sulfat dapat terjadi, dan pemberian obat melalui infus intravena lambat dianjurkan untuk mengurangi risiko masalah ini (Levy JH, 2015; Hoffman R dkk., 2018).

Heparin dapat menyebabkan trombositopenia. Trombositopenia yang diinduksi heparin (HIT) adalah proses yang dimediasi antibodi yang dipicu oleh antibodi yang ditujukan untuk melawan neoantigen pada PF4 yang terpapar saat heparin berikatan dengan protein ini. Antibodi ini, yang biasanya dari immunoglobulin subtipe G, berikatan secara bersamaan ke kompleks heparin-PF4 dan kereseptor Fc trombosit. Pengikatan seperti itu mengaktifkan trombosit dan menghasilkan mikropartikel trombosit. Mikropartikel yang bersirkulasi bersifat prothrombotik karena mereka mengekspresikan fosfolipid anionik pada permukaannya dan dapat

mengikat faktor pembekuan, sehingga meningkatkan pembentukan trombin (Levy JH, 2015; Hoffman R dkk., 2018).

HIT dapat dikaitkan dengan trombosis, baik arteri maupun vena. Trombosis vena, yang bermanifestasi sebagai trombosis vena dalam dan / atau emboli paru, lebih sering terjadi daripada trombosis arteri. Trombosis arteri dapat bermanifestasi sebagai stroke iskemik atau infark miokard akut. Jarang, trombus kaya trombosit di aorta distal atau arteri iliaka dapat menyebabkan iskemia tungkai kritis (Levy JH, 2015; Hoffman R dkk., 2018).

Diagnosis HIT ditegakkan dengan menggunakan uji terkait enzim untuk mendeteksi antibodi terhadap kompleks heparin-PF4 atau dengan tes aktivasi trombosit. Tes terkait enzim sensitif, tetapi juga bisa positif meskipun tidak ada bukti klinis HIT. Tes diagnostik paling spesifik adalah uji pelepasan serotonin. Tes ini dilakukan dengan mengukur pelepasan serotonin saat trombosit dicuci diisi dengan serotonin berlabel terkena serum pasien tanpa adanya atau adanya berbagai konsentrasi heparin. Jika serum pasien mengandung antibodi HIT, penambahan heparin menginduksi aktivasi platelet dan pelepasan serotonin selanjutnya (Levy JH, 2015; Hoffman R dkk., 2018).

Heparin seharusnya dihentikan pada pasien yang dicurigai dengan HIT atau terdokumentasi, dan antikoagulan alternatif harus diberikan untuk mencegah atau mengobati trombosis. Agen yang paling sering digunakan untuk indikasi ini adalah inhibitor trombin langsung parenteral,

seperti lepirudin, argatroban, atau bivalirudin, atau penghambat faktor Xa, seperti fondaparinux atau danaparoid. Penghambat faktor Xa oral, seperti rivaroxaban, telah berhasil digunakan untuk mengelola HIT (Levy JH, 2015; Hoffman R dkk., 2018).

Pasien dengan HIT, terutama yang berkaitan dengan trombosis, sering terbukti meningkatkan pembentukan trombin yang dapat menyebabkan konsumsi protein C. Jika pasien ini diberi warfarin tanpa antikoagulan parenteral bersamaan untuk menekan pembentukan trombin, penurunan lebih lanjut dalam kadar protein C yang disebabkan oleh warfarin dapat memicu nekrosis kulit. Untuk menghindari masalah ini, pasien dengan HIT harus diobati dengan penghambat trombin langsung atau fondaparinux sampai jumlah trombosit kembali ke tingkat normal. Pada titik ini, terapi warfarin dosis rendah dapat diberikan, dan penghambat trombin atau fondaparinux dapat dihentikan bila respon antikoagulan terhadap warfarin telah memberikan efek terapeutik setidaknya selama 2 hari (Levy JH, 2015; Hoffman R dkk., 2018).

2.6.2. Heparin dengan Berat Molekul Rendah

Terdiri dari fragmen heparin yang lebih kecil, LMWH dibuat dari heparin tidak terpecah oleh depolimerisasi enzimatik atau kimiawi terkontrol. Berat molekul rata-rata LMWH adalah sekitar 5000, sepertiga berat molekul rata-rata heparin yang tidak terfraksionasi. LMWH memiliki beberapa keunggulan dibandingkan heparin dan lebih dipilih dibanding

heparin untuk sebagian besar indikasi (Levy JH, 2015; Hoffman R dkk., 2018).

A. Mekanisme aksi

Seperti heparin, LMWH menggunakan aktivitas antikoagulannya dengan mengaktifkan antitrombin. Dengan berat molekul rata-rata 5000, yang sesuai dengan sekitar 17 unit sakarida, setidaknya setengah dari rantai LMWH yang mengandung pentasakarida terlalu pendek untuk menjembatani trombin ke antitrombin. Namun, rantai tersebut mempertahankan kapasitas untuk mempercepat penghambatan faktor Xa oleh antitrombin karena aktivitas ini sebagian besar merupakan hasil dari perubahan bentuk dalam antitrombin yang ditimbulkan oleh ikatan pentasakarida. Karena itu, LMWH mengkatalisis penghambatan faktor Xa oleh antitrombin lebih dari penghambatan trombin. Tergantung pada distribusi berat molekul uniknya, sediaan LMWH memiliki rasio anti-faktor Xa terhadap anti-faktor IIa mulai dari 2: 1 hingga 4: 1 (Hoffman R dkk., 2018).

B. Farmakologi

Meskipun biasanya diberikan secara subkutan, LMWH juga dapat diberikan secara intravena jika diperlukan respons antikoagulan yang cepat. LMWH memiliki keunggulan farmakokinetik dibandingkan heparin. Keunggulan ini mencerminkan fakta bahwa rantai heparin yang lebih pendek tidak terlalu terikat sel endotel, makrofag, dan protein plasma pengikat heparin. Pengikatan yang berkurang ke sel endotel dan makrofag

menghilangkan mekanisme pembersihan yang cepat, tergantung dosis, dan jenuh yang merupakan karakteristik heparin tidak terpecah. Sebaliknya, pembersihan LMWH tidak bergantung pada dosis, dan waktu paruh plasma lebih lama. Berdasarkan pengukuran kadar anti-faktor Xa, LMWH memiliki waktu paruh plasma sekitar 4 jam. LMWH dibersihkan hampir secara eksklusif oleh ginjal, dan obat bisa menumpuk pada pasien dengan insufisiensi ginjal (Hoffman R dkk., 2018).

LMWH menunjukkan sekitar 90% bioavailabilitas setelah injeksi subkutan. Karena ikatan LMWH lebih sedikit daripada heparin terhadap protein pengikat heparin dalam plasma, LMWH menghasilkan respon dosis yang lebih dapat diprediksi, dan resistansi terhadap LMWH jarang terjadi. Dengan waktu paruh yang lebih lama dan respons antikoagulan yang lebih dapat diprediksi, LMWH dapat diberikan secara subkutan satu atau dua kali sehari tanpa pemantauan koagulasi, bahkan ketika obat diberikan dalam dosis pengobatan. Hal ini membuat LMWH lebih nyaman daripada heparin tidak terpecah. Memanfaatkan fitur ini, penelitian pada pasien dengan tromboemboli vena telah menunjukkan bahwa pengobatan rumahan dengan LMWH adalah seefektif dan seaman perawatan di rumah sakit dengan infus heparin intravena terus menerus. Pengobatan rawat jalan dengan LMWH memudahkan perawatan, mengurangi biaya perawatan kesehatan, dan meningkatkan kepuasan pasien (Hoffman R dkk., 2018).

C. Pemantauan

Pada sebagian besar pasien, LMWH tidak membutuhkan pemantauan koagulasi. Jika pemantauan diperlukan, kadar anti-faktor Xa harus diukur karena sebagian besar sediaan LMWH memiliki pengaruh yang kecil pada aPTT. Kadar terapeutik anti-faktor Xa dengan LMWH ada dikisaran dari 0,5 sampai 1,2 U / mL bila diukur 3 sampai 4 jam setelah pemberian obat. Ketika LMWH diberikan dalam dosis profilaksis, puncak kadar anti-faktor Xa yang diinginkan 0,2 sampai 0,5 U / mL (Hoffman R dkk., 2018).

Indikasi untuk pemantauan LMWH termasuk insufisiensi ginjal dan morbid obesitas. Pemantauan LMWH pada pasien dengan bersihan kreatinin 50 mL / menit atau kurang disarankan untuk memastikan tidak ada akumulasi obat. Meskipun dosis LMWH disesuaikan dengan berat badan tampaknya menghasilkan kadar terapeutik anti-faktor Xa pada pasien yang kelebihan berat badan, pendekatan ini belum dievaluasi secara ekstensif pada mereka yang mengalami morbid obesitas. Mungkin juga disarankan untuk memantau aktivitas antikoagulan LMWH selama kehamilan karena dosis yang dibutuhkan bisa berubah, terutama pada trimester ketiga. Pemantauan juga penting dalam kondisi risiko tinggi, seperti pada pasien dengan katup mitral mekanis yang diberikan LMWH untuk pencegahan trombosis katup (Levy JH dkk., 2014).

D. Dosis

Dosis LMWH yang direkomendasikan untuk profilaksis atau pengobatan bervariasi tergantung pada sediaan LMWH. Untuk profilaksis, dosis subkutan 4000 sampai 5000 U satu kali sehari sering digunakan, sedangkan dosis 2500 sampai 3000 U diberikan saat obat diberikan dua kali sehari. Untuk pengobatan tromboemboli vena, dosis 150 sampai 200 U / kg diberikan jika obat diberikan sekali sehari. Jika regimen dua kali sehari digunakan, dosis 100 U / kg diberikan. Pada pasien dengan angina tidak stabil, LMWH diberikan secara subkutan dua kali sehari dengan dosis 100 sampai 120 U / kg (Hoffman R, dkk., 2018).

E. Efek Samping

Risiko perdarahan dengan LMWH meningkat dengan penggunaan bersamaan obat antiplatelet atau fibrinolitik. Pembedahan, trauma, atau kelainan hemostatik juga meningkatkan risiko perdarahan dengan LMWH (Hoffman R, dkk., 2018).

Meskipun protamin sulfat dapat digunakan sebagai penawar LMWH, protamine sulfat secara tidak sempurna menetralkan aktivitas antikoagulan dari LMWH karena hanya mengikat rantai yang lebih panjang dari LMWH. Karena rantai yang lebih panjang bertanggung jawab untuk katalisis penghambat trombin oleh antitrombin, protamin sulfat sepenuhnya membalikkan aktivitas anti-faktor IIa LMWH. Sebaliknya, protamin sulfat hanya sebagian membalikkan aktivitas anti-faktor Xa dari LMWH karena rantai lebih pendek LMWH yang mengandung

pentasakarida tidak berikatan dengan protamin sulfat. Akibatnya, pasien yang berisiko tinggi mengalami perdarahan bisa lebih aman diobati dengan heparin tanpa fraksinasi intravena terus menerus dibandingkan dengan LMWH subkutan. Selain potensi untuk pembalikan lengkap dengan protamine sulfate, waktu paruh yang pendek heparin intravena juga merupakan keuntungan jika terjadi perdarahan besar (Hoffman R, dkk., 2018).

Risiko HIT sekitar lima kali lebih rendah dengan LMWH dibandingkan dengan heparin. LMWH mengikat lebih sedikit trombosit dan menyebabkan lebih sedikit dilepaskan PF4. Lebih lanjut, dengan afinitas yang lebih rendah untuk PF4 daripada heparin, LMWH cenderung tidak menginduksi perubahan bentuk di PF4 yang memicu pembentukan antibodi HIT. LMWH seharusnya tidak digunakan untuk mengobati pasien dengan HIT, karena sebagian besar antibodi HIT menunjukkan reaktivitas silang dengan LMWH, dan ada laporan kasus thrombosis ketika pasien dengan HIT diobati dengan LMWH (Hoffman R, dkk., 2018).

2.6.3. Fondaparinux

Sebuah analog sintetik dari rangkaian pentasakarida pengikat antitrombin ditemukan pada heparin dan LMWH, fondaparinux berbeda dari LMWH dalam beberapa hal. Fondaparinux diizinkan untuk (1) tromboprolifaksis untuk medis, bedah umum, dan pasien ortopedi berisiko tinggi dan (2) sebagai alternatif untuk heparin atau LMWH untuk pengobatan awal pasien dengan tromboemboli vena yang sudah

didiagnosa. Di beberapa negara, fondaparinux juga disetujui sebagai alternatif untuk heparin atau LMWH untuk pengobatan pasien dengan sindrom koroner akut (Hoffman R, dkk., 2018).

A. Mekanisme aksi

Sebagai analog sintetik dari rangkaian pentasakarida pengikat antitrombin yang ditemukan pada heparin dan LMWH, fondaparinux memiliki berat molekul 1728. Fondaparinux hanya mengikat antitrombin dan terlalu pendek untuk menjembatani trombin ke antitrombin. Akibatnya, fondaparinux mengkatalisis penghambatan faktor Xa oleh antitrombin dan tidak meningkatkan laju penghambatan trombin (Hoffman R, dkk., 2018).

B. Farmakologi

Fondaparinux menunjukkan bioavailabilitas lengkap setelah injeksi subkutan. Tanpa ikatan pada sel endotel atau protein plasma, pembersihan fondaparinux tidak tergantung pada dosis, dan waktu paruh plasma sekitar 17 jam. Obat diberikan secara subkutan sekali sehari. Karena fondaparinux dibersihkan tidak berubah melalui ginjal, fondaparinux dikontraindikasikan pada pasien dengan bersihan kreatinin kurang dari 30 mL / menit, dan harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan bersihan kreatinin kurang dari 50 mL / menit (Hoffman R, dkk., 2018).

Fondaparinux menghasilkan respons antikoagulan yang dapat diprediksi setelah pemberian dalam dosis tetap karena tidak mengikat plasma protein. Obat diberikan dengan dosis 2,5 mg sekali sehari untuk pencegahan tromboemboli vena. Untuk pengobatan awal tromboemboli

vena yang sudah didiagnosa, fondaparinux diberikan dengan dosis 7,5 mgsekali sehari. Dosis dapat dikurangi menjadi 5 mg sekali sehari untuk mereka yang beratnya kurang dari 50 kg dan ditingkatkan menjadi 10 mg bagi mereka yang beratnya lebih dari 100 kg. Ketika diberikan dalam dosis ini, fondaparinux sama efektifnya dengan heparin atau LMWH untuk pengobatan awal pasien dengan trombosis vena dalam atau emboli paru dan menghasilkan laju perdarahan yang sama (Hoffman R, dkk., 2018).

Meskipun tidak diizinkan untuk indikasi ini di Amerika Serikat, fondaparinux telah digunakan sebagai pengganti heparin atau LMWH pada pasien dengan sindrom koroner akut. Ketika dosis profilaksis fondaparinux (2,5 mg setiap hari) dibandingkan dengan dosis pengobatan enoxaparin pada pasien dengan sindrom koroner akut non-ST segmen elevasi, tidak ada perbedaan tingkat kematian kardiovaskular, infark miokard, atau stroke pada 9 hari. Namun, angka perdarahan mayor adalah 50% lebih rendah dengan fondaparinux dibandingkan dengan enoxaparin, perbedaan yang mungkin mencerminkan fakta bahwa dosis fondaparinux lebih rendah dari enoxaparin. Pada pasien dengan sindrom koroner akut yang membutuhkan PCI, ada risiko thrombosis kateter dengan fondaparinux kecuali diberikan heparin tambahan (Hoffman R, dkk., 2018).

C. Efek samping

Fondaparinux tidak menyebabkan HIT, dan berbeda dengan LMWH, tidak ada reaktivitas silang fondaparinux dengan antibodi HIT.

Menariknya, fondaparinux menginduksi pembentukan antibodi HIT pada tingkat yang sama seperti LMWH. Berbeda dengan heparin atau LMWH, bagaimanapun, fondaparinux terlalu pendek untuk mengelompokkan tetramer PF4 bersama-sama, yaitu prasyarat untuk pengikatan antibodi HIT. Fenomena ini menjelaskan tidak hanya mengapa antibodi HIT tidak bereaksi silang dengan fondaparinux tetapi juga mengapa fondaparinux tidak menyebabkan HIT meskipun faktanya menginduksi pembentukan antibodi HIT. Meskipun fondaparinux telah berhasil digunakan untuk pengobatan HIT, uji klinis yang besar masih kurang, dan obat tersebut tidak memiliki izin untuk indikasi ini.

Efek samping utama fondaparinux adalah pendarahan. Tidak ada penawar untuk fondaparinux. Protamine sulfate tidak berpengaruh pada aktivitas antikoagulan fondaparinux, karena gagal berikatan dengan obat. Faktor VII rekombinan yang diaktifkan membalikkan efek antikoagulan fondaparinux pada sukarelawan, tetapi tidak diketahui apakah agen ini akan mengontrol perdarahan yang diinduksi fondaparinux (Hoffman R, dkk., 2018).