

**TESIS**

**KORELASI KOAGULOPATI DENGAN MORTALITAS PADA PASIEN  
KEGANASAN YANG TERINFEKSI COVID-19**

**CORRELATION BETWEEN COAGULOPATHY AND MORTALITY IN  
MALIGNANCY PATIENTS INFECTED WITH COVID-19**

**Disusun dan Diajukan oleh :**

**RESTI ANJELINA WAJI**

**C015181008**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**

**TESIS**

**KORELASI KOAGULOPATI DENGAN MORTALITAS PADA  
PASIEN KEGANASAN YANG TERINFEKSI COVID-19**

**CORRELATION BETWEEN COAGULOPATHY AND  
MORTALITY IN MALIGNANCY PATIENTS INFECTED WITH  
COVID-19**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1  
(Sp-1)

**Program Studi**

**Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh :

**RESTI ANJELINA WAJI**

**C015181008**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**KORELASI KOAGULOPATI DENGAN MORTALITAS PADA PASIEN KEGANASAN  
YANG TERINFEKSI COVID-19**

**CORRELATION BETWEEN COAGULOPATHY AND MORTALITY INI MALIGNANCY  
PATIENTS INFECTED WITH COVID-19**

Disusun dan diajukan oleh :

**RESTI ANJELINA WAJI**

Nomor Pokok : C015181008

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 08 Maret 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

**Dr. dr.A.Fachruddin Benyamin, Sp.PD,K-HOM**  
NIP. 195212191980111002

Pembimbing pendamping

**Dr. dr.Sahyuddin, Sp.PD,K-HOM**  
NIP. 197201172002121004

Ketua Program Studi Spesialis 1

**Dr. dr.M.Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP**  
NIP. 197506132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK**  
NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini :

Nama : dr. Resti Anjelina Waji

NIM : C015181008

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “Korelasi Koagulopati dengan Mortalitas pada Pasien Keganasan yang Terinfeksi COVID-19” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Maret 2023

Yang menyatakan,

dr. Resti Anjelina Waji

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur Saya panjatkan kepada ALLAH SWT, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, K-MN** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin saat ini bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** Penasehat dan mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena selama ini telah menjadi Orang Tua kami yang sangat kami Hormati dan Banggakan, yang banyak membantu saya dalam proses pendidikan spesialis terutama dalam penyelesaian tugas akhir ini.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga. Terima Kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena ilmu yang sangat berharga, petuah, dan petunjuk bagaimana menjadi dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, pikiran cerdas, dan berkompeten.
6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena banyak memberikan saran dan kemudahan selama pendidikan.
7. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM** selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan arahnya selama proses pendidikan.
8. **Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-HOM** dan **Dr. dr. Sahyuddin**

**Saleh, Sp.PD, K-HOM.** Pembimbing 1 dan Pembimbing 2 penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang selalu bersedia mencurahkan waktu dan ilmunya kepada saya, serta senantiasa memberikan dukungan moril dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan Pendidikan ini.

9. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, FINASIM.** Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
11. **Dr. dr. Sahyuddin Saleh, Sp.PD, K-HOM, Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R, dr. Agus Sudarso, Sp.PD, K-Ger, dan dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI** selaku pembimbing tugas referat dan laporan kasus saya selama masa Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam karena telah memotivasi, memberikan koreksi dan diskusi, serta memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas saya.
12. **dr. Suriani Alimuddin, SpPD, K-AI** selaku pembimbing tugas *Paper Nasional* yang senantiasa memberikan masukan dan membimbing selama

mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

13. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
14. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH, dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-Ger, dan dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI.**
15. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan sebagai orang tua bagi kami selama menjalani pendidikan yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan para Guru dan Orang tua kami, tidak mungkin bagi saya bisa menuntut ilmu dan pengalaman yang berharga di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
16. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bertugas, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS PKT Prima Sangatta Kalimantan Timur, terima kasih atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
17. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Ibu Fira, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Yayuk, Pak Hari, dan Pak Razak.** Paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
18. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia berjuang bersama dan memberikan semangat **dr. Jimmi, dr. Eci, dr. Restu, dr. Rina, dr. Ummy, dr. Vandi, dr. Fatma, dr. Nurfatana, dr. Yusuf, dr. Adeh, dr. Henny,**



**dr.Erza, dr.Ivo, dr.Faizal, dr. Khalif dan dr.Reza.** Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian yang selalu memberikan semangat dalam menempuh pendidikan spesialis.

19. Kepada teman-teman seperjuangan di Ujian BOARD batch ke-46. Terima kasih atas kebersamaan dan diskusinya selama persiapan ujian.
20. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Orang tua saya yang sangat saya kasihi dan sayangi **Abd. Waji Malaju (alm)** dan **Nirwana Asrib (alm)**, serta **Abd. Hae** dan **Hasnah Saleng (alm)**, kepada Suami dan kedua anak saya yang saya sayangi dan cintai **dr. Nurwahyudi, Ditia Fadhilah Nurwahyudi** dan **Muhammad Syafaat Nurwahyudi**, dan kepada saudara yang saya sayangi **Reski Amelia Waji, Resi Agestia Waji, Rijal Primana Waji** dan **Ria Sakinah Waji** beserta keluarga terima kasih atas waktu, kesempatan, semangat, dukungan, dan doa agar saya dapat menjadi manusia yang kelak dapat menjadi berguna bagi banyak orang, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya ALLAH SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua.  
Amin.

Makassar, Maret 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Resti Anjelina Waji', written in a cursive style.

Resti Anjelina Waji

## DAFTAR ISI

SAMPUL TESIS.....	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
ABSTRAK.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Penelitian.....	3
I.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II.1 Koagulopati.....	5
II.2 Koagulopati pada keganasan.....	6

II.3 Koagulopati pada Infeksi COVID-19 .....	9
II.4 Koagulopati pada keganasan dan infeksi COVID-19.....	14
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN</b>	
<b>HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>	<b>17</b>
III.1 Kerangka Teori.....	17
III.2 Kerangka Konsep .....	17
III.3 Variabel Penelitian .....	18
III.4 Hipotesis Penelitian .....	18
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>19</b>
IV.1 Desain Penelitian .....	19
IV.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	19
IV.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	19
IV.4 Besar Sampel.....	20
IV.5 Metode Pengumpulan Sampel.....	21
IV.6 Teknik Pengambilan Sampel.....	21
IV.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	21
IV.8 Analisis Data .....	23
IV.9 Etik Penelitian .....	24
IV.10 Alur Penelitian.....	24

BAB V HASIL PENELITIAN.....	25
V.1 Gambaran Umum Sampel Penelitian.....	25
V.2 Perbandingan Komponen Koagulopati menurut Mortalitas	29
V.3 Hubungan Komponen Koagulopati dengan Mortalitas .....	30
BAB VI PEMBAHASAN.....	33
VI.1 Hubungan Kadar Trombosit dengan Mortalitas .....	33
VI.2 Hubungan kadar PT, aPTT, dan INR dengan Mortalitas ...	34
VI.3 Hubungan kadar D-dimer dan Fibrinogen dengan Mortalitas	34
BAB VII PENUTUP.....	37
VII.1 Ringkasan.....	37
VII.2 Kesimpulan .....	37
VII.3 Keterbatasan penelitian .....	38
VII.4 Saran.....	38
DAFTAR PUSTAKA .....	39

## DAFTAR SINGKATAN

ADAMTS13	: disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13
AML	: acute myeloid leukemia
aPTT	: activated partial thromboplastin time
CAHA	: COVID-19-associated hemostatic abnormalities
COVID-19	: Coronavirus Disease 2019
CP	: cancer procoagulant
CRP	: C-reactive protein
DAMPS	: damage-associated molecular patterns
DIC	: disseminated intravascular coagulation
G-CSF	: granulocyte colony-stimulating factor
ICU	: intensive care unit
IL	: interleukin
IP	: interferon-inducible protein
LDH	: laktat dehidrogenase
MCP	: monocyte chemoattractant protein
MIP	: macrophage inflammatory proteins

PT : prothrombin time

RNA : ribonucleic acid

RT-PCR : reverse-transcriptase polymerase chain reaction

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2

TF : tissue factor

TNF : tumor necrosis factor

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Perbedaan fitur laboratorium antara SIC, DIC, mikroangiopati trombotik, dan CAHA .....	12
Tabel 5.1 Statistik diskriptif variabel penelitian (n=42) .....	25
Tabel 5.2 Sebaran kategori variabel penelitian .....	26
Tabel 5.3 Perbandingan mean komponen koagulopati menurut mortalitas	29
Tabel 5.4 Hubungan komponen koagulopati dengan mortalitas.....	31



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme agen anti-neoplastik dapat menyebabkan mikroangiopati trombotik, dengan meningkatkan interaksi platelet-dinding vaskular, serta berkontribusi terhadap terjadinya disfungsi organ dan komplikasi vaskular.....	8
Gambar 2.2 Mekanisme aktivasi koagulasi pada COVID-19 .....	9
Gambar 2.3 Patofisiologi koagulopati pada COVID-19.....	10
Gambar 2.4 Efek COVID-19 terhadap sistem kardiovaskular dan sistem koagulasi .....	11
Gambar 2.5 Tahap keparahan COVID-19 terkait abnormalitas hemostatik	14
Gambar 2.6 <i>Case-fatality rate</i> pasien keganasan setelah terinfeksi COVID-19, dibagi menurut subtipe keganasan, usia, dan jenis kelamin	16

## ABSTRAK

**Resti Anjelina Waji: Korelasi Koagulopati dengan Mortalitas pada Pasien  
Keganasan yang Terinfeksi Covid-19  
(Dibimbing oleh Andi Fachruddin Benyamin, Sahyuddin Saleh)**

**Latar belakang:** Keganasan adalah pertumbuhan jaringan abnormal, tumbuh infiltratif dan destruktif, dan dapat bermetastase. Keganasan menyebabkan gangguan pada sistem hemostatik yang menjadi predisposisi pasien kanker mengalami trombosis dan perdarahan. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh jenis coronavirus baru yaitu Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), yang dilaporkan pertama kali di Wuhan pada Desember 2019. Abnormalitas koagulasi yang dominan pada pasien COVID-19 menunjukkan suatu kondisi hiperkoagulabilitas, yang diistilahkan sebagai thromboinflamasi atau COVID-19-associated hemostatic abnormalities (CAHA). Dilaporkan bahwa pasien keganasan memiliki resiko dua kali lipat terinfeksi COVID-19 dibandingkan populasi umum. Pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19 memiliki tingkat mortalitas dua kali lipat dibandingkan dengan pasien tanpa keganasan.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan antara koagulopati dengan mortalitas pada pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik cross-sectional, data diambil dari rekam medis pasien rawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar sejak bulan Maret 2020 hingga Desember 2022. Subjek penelitian adalah pasien keganasan dan terinfeksi COVID-19 yang memenuhi kriteria penelitian. Analisis data menggunakan SPSS versi 25 dengan uji statistik Kruskal-Wallis test dan Sperman's Correlation test. Hasil uji statistik dianggap signifikan jika nilai  $p < 0.05$ .

**Hasil:** Pada penelitian ini didapatkan mortalitas lebih banyak pada kondisi trombositopenia, pemanjangan PT dan aPTT, peningkatan D-dimer, dan fibrinogen yang rendah, namun secara statistik tidak signifikan ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Kondisi trombositopenia, pemanjangan PT dan aPTT, peningkatan D-dimer, dan fibrinogen yang rendah tidak memiliki hubungan bermakna dengan mortalitas pada pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19.

**Kata kunci:** Keganasan, COVID-19, Koagulopati, Mortalitas

## ABSTRACT

### **Resti Anjelina Waji: Correlation between Coagulopathy and Mortality in Malignancy Patients Infected with Covid-19**

**(Supervised by Andi Fachruddin Benyamin, Sahyuddin Saleh)**

**Background:** Malignancy is an abnormal tissue growth, that grows infiltrative and destructive, and can metastasize. Malignancy is characterized by a derangement of the hemostatic system which predisposes cancer patients to both thrombosis and hemorrhage. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by a new type of coronavirus, namely Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was first reported in Wuhan in December 2019. The predominant coagulation abnormalities in patients with COVID-19 suggest a hypercoagulable state, which has been termed thromboinflammation or COVID-19-associated hemostatic abnormalities (CAHA). It is reported that patients with malignancy have a two-fold higher COVID-19 infection rate in comparison to the general population. Patients with malignancy who are infected with COVID-19 have two-fold increased of mortality rate compared to patients without malignancy.

**Aim :** This study aims to determine the correlation between coagulopathy and mortality in malignancy patients infected with COVID-19.

**Methods:** This study is a cross-sectional analytic study, the data were taken from the medical records of inpatients at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar from March 2020 to December 2022. The subjects of the study were patients with malignancy and infected with COVID-19 who met the inclusion criteria of the study. Data analysis using SPSS version 25 with the Kruskal-Wallis test and Spearman's Correlation test. Statistical test results are considered significant if the p-value <0.05.

**Results:** In this study, mortality was found to be higher in conditions of thrombocytopenia, prolonged PT and aPTT, increased D-dimer, and low fibrinogen, but statistically insignificant ( $p>0,05$ ).

**Conclusion:** Thrombocytopenia, prolonged PT and aPTT, increased D-dimer, and low fibrinogen is not significantly associated with mortality in malignancy patients infected with COVID-19.

**Keywords:** Malignancy, COVID-19, coagulopathy, mortality

# BABI

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Keganasan adalah pertumbuhan jaringan abnormal yang tidak memandang jaringan sekitarnya, tumbuh infiltratif dan destruktif, dan dapat bermetastase.<sup>1</sup> Keganasan menyebabkan gangguan pada sistem hemostatik yang menjadi predisposisi pasien kanker mengalami trombosis dan perdarahan.<sup>2</sup> Patogenesis ketidakseimbangan sistem koagulasi pada keganasan bersifat kompleks dan melibatkan banyak faktor, baik secara klinis maupun biologis. Faktor klinis dapat dikelompokkan dalam tiga kategori utama yaitu karakteristik terkait pasien, karakteristik terkait keganasan, dan terapi antikanker.<sup>2</sup>

Jalur biologis memainkan peran penting dalam patogenesis perubahan hemostatik pada keganasan.<sup>2</sup> Sel-sel tumor dapat mengekspresikan berbagai molekul prokoagulan seperti *tissue factor* (TF) dan *cancer procoagulant* (CP). Faktor-faktor yang meningkatkan resiko trombosis pada pasien keganasan adalah tipe tumor, stadium penyakit, tipe kemoterapi, dan hal lain seperti penggunaan kateter intravaskular.<sup>3,4</sup>

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh jenis *coronavirus* baru yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), yang dilaporkan pertama kali di Wuhan pada Desember 2019. *Coronaviruses* adalah virus RNA non-segmented yang termasuk dalam famili *Coronaviridae* dan ordo *Nidovirales* dan didistribusikan secara luas pada manusia dan mamalia lainnya.<sup>5-7</sup>

Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas.<sup>8,9</sup> Kondisi berat pada infeksi COVID-19 biasanya terjadi pada kelompok resiko tinggi seperti usia lanjut, pasien dengan komorbid hipertensi, obesitas, kardiovaskular, pulmonal dan ginjal, penyakit autoimun, dan kanker.<sup>3</sup> Dilaporkan bahwa pasien kanker memiliki resiko tinggi terinfeksi COVID-19 dan memiliki prognosis buruk dibandingkan dengan pasien tanpa kanker.<sup>10</sup>

Produksi berlebihan dari sitokin proinflamasi, peningkatan kadar *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), stimulasi mekanisme kematian sel, dan kerusakan endotel vaskular merupakan penyebab utama kelainan koagulasi pada setiap infeksi berat.<sup>11</sup> Abnormalitas koagulasi yang dominan pada pasien COVID-19 menunjukkan suatu kondisi hiperkoagulabilitas, yang diistilahkan sebagai thromboinflamasi atau *COVID-19-associated hemostatic abnormalities* (CAHA).<sup>12</sup>

Berdasarkan analisis gabungan, de las Heras dkk menemukan bahwa 1.0-3.9% pasien COVID-19 memiliki penyakit penyerta berupa keganasan dan sebanyak 7.3-20.3% pasien tersebut menderita sakit berat atau meninggal, dimana angka mortalitas tersebut lebih tinggi dibanding pasien keganasan dalam populasi umum.<sup>13</sup>

Penelitian oleh Xiong dkk mengemukakan bahwa hiperkoagulabilitas lebih menonjol pada pasien kanker, yang ditandai dengan peningkatan D-dimer, tetapi tidak menunjukkan koagulopati konsumtif, yang ditandai dengan penurunan jumlah trombosit yang signifikan, fibrinogen rendah dan pemanjangan PT/aPTT. Selain itu Xiong dkk juga menemukan bahwa hiperkoagulabilitas pada pasien kanker dengan

COVID-19 berhubungan dengan keadaan inflamasi, dimana didapatkan kadar D-dimer berkorelasi positif dengan peningkatan kadar prokalsitonin dan IL-6.<sup>10</sup>

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan adalah:

1. Bagaimana hubungan antara koagulopati dengan mortalitas pada pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara koagulopati dengan mortalitas pada pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19

### **2. Tujuan Khusus**

- Mengetahui hubungan jumlah trombosit dengan mortalitas pada pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19
- Mengetahui hubungan kadar D-dimer dengan mortalitas pada pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19
- Mengetahui hubungan kadar fibrinogen dengan mortalitas pada pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19
- Mengetahui hubungan kadar *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) dengan mortalitas pada pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19

## **I.4 Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Akademik**

Memberikan data prediksi tingkat mortalitas pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19 berdasarkan panel koagulasi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### **2. Manfaat Klinis**

Memberikan pemahaman mengenai hubungan kondisi koagulopati dengan mortalitas pada pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 Koagulopati**

Hemostatis adalah suatu proses yang mencegah dan menghentikan perdarahan, penting untuk menjaga agar darah tetap berada di dalam pembuluh darah yang rusak. Sistem hemostatik normal terdiri dari empat bagian yaitu pembuluh darah, trombosit, faktor koagulasi, dan protein fibrinolitik. Defek pada salah satu kompartemen ini dapat menyebabkan koagulopati.<sup>14</sup>

Koagulopati dapat diklasifikasikan sebagai primer atau sekunder. Gangguan hemostasis primer meliputi defek pada pembuluh darah atau trombosit. Sedangkan, gangguan sekunder melibatkan defek kualitatif atau kuantitatif pada faktor pembekuan atau penghambatnya. Penghambat dapat berupa antikoagulan, penghambat faktor spesifik, penghambat trombin langsung, atau penghambat non spesifik.<sup>14,15</sup>

Trombositopenia, *von Willebrand disease*, dan hemofilia adalah penyebab utama koagulopati. Selain itu, koagulopati juga dapat dikaitkan dengan penyakit kronis seperti penyakit hati, diabetes melitus, infeksi parasit, penyakit kardiovaskular, defisiensi vitamin K, koagulasi intravaskular diseminata, dan pemberian terapi antikoagulan. Untuk menilai kelainan ini, tes laboratorium seperti hitung darah lengkap, waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT), waktu protrombin (PT), dan uji pencampuran dilakukan untuk menyelidiki defek pada jumlah trombosit, defisiensi faktor koagulasi, dan adanya penghambat faktor koagulasi yang beredar.<sup>14</sup>



## II.2 Koagulopati pada Keganasan

Pasien tumor solid dan keganasan hematologi dengan faktor resiko tertentu dapat memicu terjadinya *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) yang akan memperburuk tromboemboli dan perdarahan. Faktor resiko tersebut antara lain usia lanjut, stadium penyakit, dan penggunaan kemoterapi atau terapi anti neoplastik lainnya. Kondisi DIC terjadi pada pasien keganasan dan biasanya kondisi DIC berat ditemukan pada pasien dengan *Acute Lymphoblastic Leukemia*, metastase intravaskuler luas, dan adenokarsinoma yang mensekresikan *mucin*.<sup>4</sup>

Sel-sel tumor dapat mengekspresikan berbagai molekul prokoagulan seperti *tissue factor* (TF), dimana TF dan faktor VIIa akan membentuk kompleks untuk mengaktifkan faktor IX dan X, dan *cancer procoagulant* (CP)-merupakan suatu protease sistein yang dapat mengaktifkan faktor X. Pada beberapa kanker, TF diekspresikan oleh sel-sel endotel vaskular sama seperti sel-sel tumor. TF juga tampak berperan dalam metastase tumor dan angiogenesis.<sup>3,4</sup> CP merupakan suatu endopeptidase yang dapat ditemukan pada ekstrak sel-sel neoplastik namun dapat pula ditemukan pada plasma pasien dengan tumor solid. Peran pasti dari CP pada patogenesis DIC terkait kanker belum jelas. Interaksi antara *P-selectins* dan *L-selectins* dengan sel-sel kanker dapat merangsang pembentukan platelet mikrotrombus dan kemungkinan merupakan mekanisme ketiga dari trombosis terkait kanker.<sup>4</sup>

Mekanisme potensial hiperkoagulabilitas terkait kanker termasuk stasis (tekanan langsung pada pembuluh darah oleh massa tumor), status kinerja yang buruk, dan tirah baring setelah prosedur operasi; iatrogenesis sebagai akibat dari

terapi antineoplastik; dan sekresi heparinase dari tumor yang mengakibatkan degradasi dari heparin endogen.<sup>16</sup>

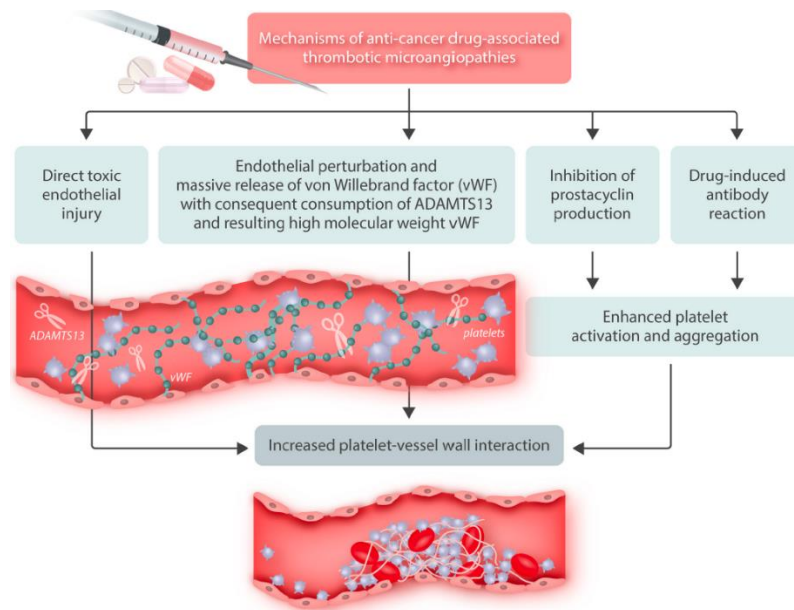
Faktor-faktor yang meningkatkan resiko trombosis pada pasien keganasan adalah tipe tumor, stadium penyakit, tipe kemoterapi, dan hal lain seperti penggunaan kateter intravaskular. Selain tromboemboli vena, komplikasi serius lain dari kanker dan kemoterapi adalah mikroangiopati trombotik. Kemoterapi meningkatkan resiko trombosis, sebagian besar akibat efeknya dalam merusak sel-sel endotelial. Agen anti-angiogenik, utamanya bila dikombinasikan dengan kemoterapi konvensional (dosis tinggi) akan sangat meningkatkan resiko tersebut.<sup>4</sup>

Endotel vaskular memainkan peranan penting dalam proses koagulasi dan pembentukan thrombus. Endotel merupakan sumber utama faktor *von Willebrand*, suatu protein *adhesive* yang mengatur interaksi antara reseptor glikoprotein Ib pada permukaan platelet dengan dinding vaskular. Banyak pasien kanker menunjukkan peningkatan kadar faktor *von Willebrand* dalam plasma, yang berpotensi pada kondisi meningkatnya interaksi platelet-dinding vaskular.<sup>4</sup>

Suatu studi *in vitro* menunjukkan bahwa kemoterapi meningkatkan reaktivitas sel endotelial terhadap platelet. Sel-sel endotel dapat mengekspresikan TF dan trombomodulin (memodulasi aktivasi protein C, suatu penghambat koagulasi fisiologis yang sangat penting) pada permukaannya. Sel-sel endotel berespon terhadap rangsangan tertentu seperti agen toksik, respon tersebut berupa *downregulation* dari ekspresi trombomodulin sehingga mengganggu pembentukan protein C teraktivasi dan memblokir jalur penghambatan koagulasi. Penggunaan kemoterapi dosis tinggi memang telah dikaitkan dengan penurunan aktifitas dari sistem protein C. Akhirnya dengan banyaknya molekul adhesi yang diekspresikan

oleh endotel, hal ini memicu terjadinya ikatan dan aktivasi leukosit ke dinding vaskular, menyebabkan pelepasan berbagai sitokin yang dapat memediasi aktivasi koagulasi dan pembentukan bekuan darah.<sup>4</sup>

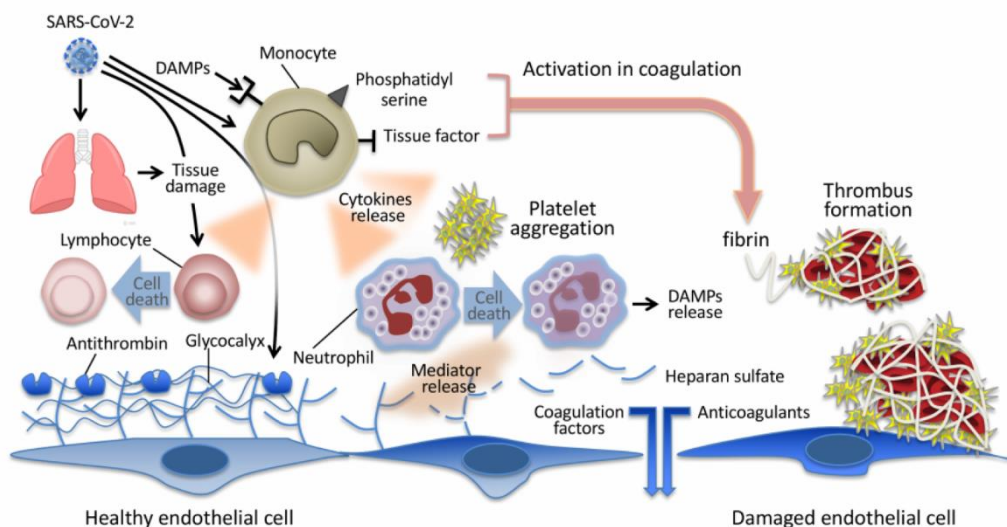
Mikroangiopati trombotik mencakup suatu sindrom antara lain purpura trombositopeni trombotik, sindrom uremik hemolitik, dan penyakit veno-oklusif. Prognosis mikroangiopati trombotik akibat kemoterapi dikatakan buruk dengan tingkat mortalitas sekitar 30%, dimana sebagian besar disebabkan langsung oleh mikroangiopati trombotik. Selain itu, pasien penyintas mungkin mendapatkan gagal ginjal yang persisten.<sup>4</sup>



Gambar 2.1 Mekanisme agen anti-neoplastik dapat menyebabkan mikroangiopati trombotik, dengan meningkatkan interaksi platelet-dinding vaskular, serta berkontribusi terhadap terjadinya disfungsi organ dan komplikasi vaskular.<sup>4</sup>

### II.3 Koagulopati pada Infeksi COVID-19

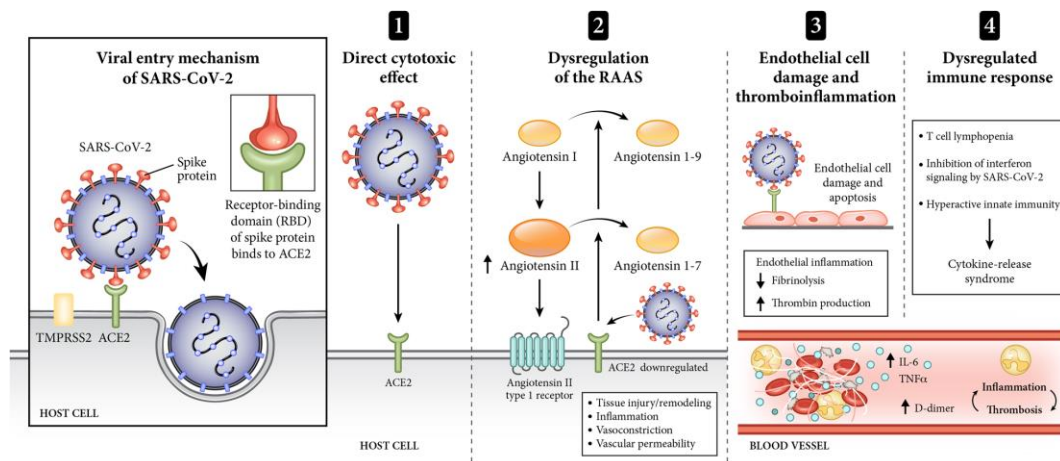
Patogenesis koagulopati terkait COVID-19 belum sepenuhnya dapat dijelaskan, namun mekanismenya dapat tumpang tindih dengan koagulopati akibat sepsis kausa bakteri (DIC). Produksi berlebihan dari sitokin proinflamasi, peningkatan kadar *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), stimulasi mekanisme kematian sel, dan kerusakan endotel vaskular merupakan penyebab utama kelainan koagulasi pada setiap infeksi berat (Gambar 2). Peningkatan kadar fibrin dan pemanjangan PT/aPTT biasa ditemukan pada infeksi COVID-19, namun derajatnya kurang menonjol bila dibandingkan dengan kondisi koagulopati akibat sepsis kausa bakteri/DIC. Hal ini diperkirakan bahwa virulensi virus dan reaksi inang menentukan gejala klinis dan luaran.<sup>11</sup>



Gambar 2.2 Mekanisme aktifasi koagulasi pada COVID-19.<sup>11</sup>

Baik pathogen (virus) dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) dari jaringan inang yang terluka dapat mengaktifkan monosit. Monosit yang teraktifasi melepaskan sitokin dan kemokin inflamasi, yang kemudian merangsang neutrophil, limfosit, platelet, dan sel endotel vaskular. Monosit dan sel-sel lain mengekspresikan *tissue factor* dan *phosphatidylserine* pada permukaannya dan

memulai proses koagulasi. Sel-sel endotel sehat mempertahankan anti-trombogenesis mereka dengan mengekspresikan glikokaliks dan antithrombin. Sel-sel endotel yang rusak mengubah sifatnya menjadi prokoagulan setelah terjadi gangguan glikokaliks dan hilangnya protein antikoagulan.<sup>11</sup>

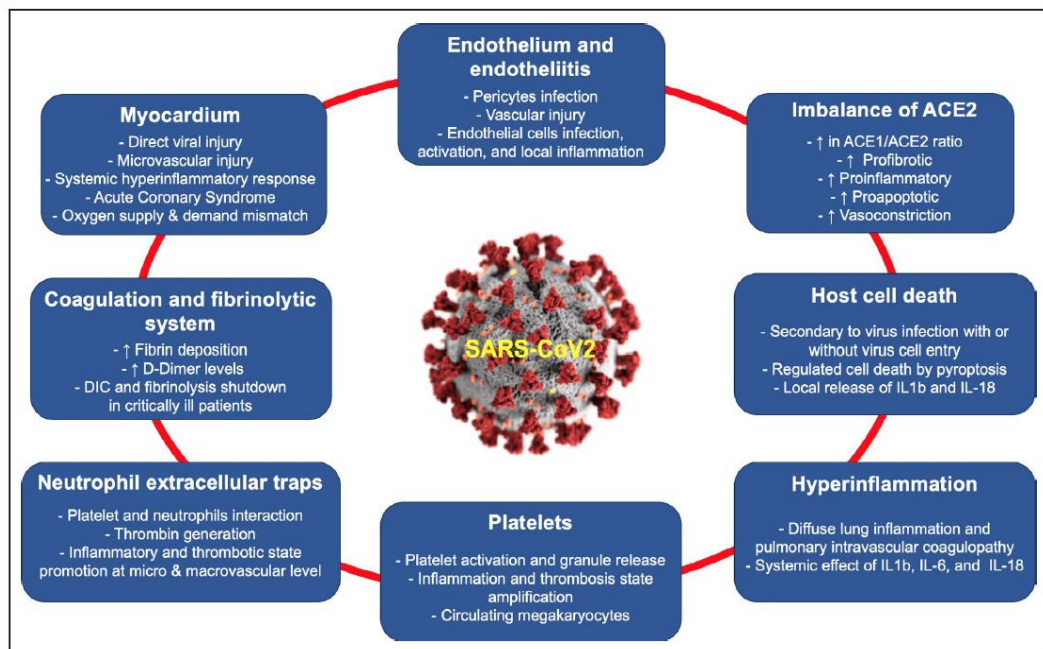


Gambar 2.3 Patofisiologi koagulopati pada COVID-19.<sup>16</sup>

Pada pasien rawat inap dengan dugaan atau terkonfirmasi COVID-19, profil koagulasi sebaiknya diperiksa, antara lain D-dimer, PT, aPTT, platelet, dan fibrinogen. Perubahan pada parameter-parameter tersebut dapat terjadi 7-11 hari setelah onset gejala atau 4-10 hari setelah rawat inap. Pemeriksaan berkala parameter koagulopati (D-dimer, PT, dan platelet) direkomendasikan pada pasien COVID-19 berat setidaknya dilakukan setiap 2-3 hari.<sup>17</sup>

Tes koagulasi abnormal yang paling sering ditemukan pada pasien COVID-19 berat adalah peningkatan kadar D-dimer yang sangat tinggi.<sup>4,10,17</sup> Suatu studi kasus serial ditemukan peningkatan kadar D-dimer sebanyak 46% dari keseluruhan kasus.<sup>4</sup> Pada studi lain dikemukakan bahwa peningkatan kadar D-dimer berkaitan dengan luaran yang buruk.<sup>4,10,11</sup> Penelitian pada lebih dari 300 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa kadar D-dimer lebih dari 2.0 mg/L dapat memprediksi kematian dengan sensitivitas 92% dan spesifitas 83%.<sup>4</sup>

Ranucci dkk menemukan bahwa profil prokoagulan spesifik dengan peningkatan tajam dari D-dimer dan fibrinogen berhubungan dengan peningkatan IL-6. Perburukan cepat dari keluhan respirasi diikuti dengan peningkatan tajam dari sitokin-sitokin proinflamasi (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A, dan TNF- $\alpha$ ) umumnya disebut sebagai badai sitokin. Kondisi ini menyebabkan peningkatan signifikan parameter inflamasi seperti CRP, fibrinogen, ferritinemia, dan LDH. Fenomena inflamasi akut ini dapat mempengaruhi proses koagulasi dan fibrinolisis melalui beberapa cara dan dapat memperburuk kondisi hiperkoagulabilitas. Telah terbukti bahwa kadar IL-6 yang tinggi dapat menginduksi ekspresi TF dan menginisiasi aktivasi koagulasi dan pembentukan thrombin.<sup>18</sup>



Gambar 2.4 Efek COVID-19 terhadap sistem kardiovaskular dan sistem koagulasi.<sup>12</sup>

Abnormalitas koagulasi yang dominan pada pasien COVID-19 menunjukkan suatu kondisi hiperkoagulabilitas, yang diistilahkan sebagai thromboinflamasi atau

*COVID-19-associated hemostatic abnormalities (CAHA)*. Panigada dkk menilai beberapa parameter koagulasi pada pasien COVID-19 menggunakan tromboelastografi dan mengidentifikasi fitur hiperkoagulabilitas antara lain penurunan waktu pembentukan fibrin, penurunan waktu pembentukan bekuan darah, dan peningkatan kekuatan bekuan darah.<sup>12</sup>

Hiperkoagulabilitas atau trombofilia menggambarkan keadaan patologis dari koagulasi berlebihan atau koagulasi tanpa adanya perdarahan. Konstituen yang berbeda dari darah berinteraksi untuk membuat thrombus. Trombosis arteri seperti pada infark miokard dan stroke, berbeda dengan trombosis vena seperti trombosis vena dalam (DVT) dan emboli paru (PE). Etiologi hiperkoagulabilitas dapat diturunkan ataupun didapat. Faktor yang didapat merupakan hal-hal yang mempengaruhi kaskade koagulasi antara lain pembedahan, kehamilan, terapi penggantian hormon, kontrasepsi, keganasan, inflamasi, infeksi, dan trombositopenia yang diinduksi heparin.<sup>19</sup>

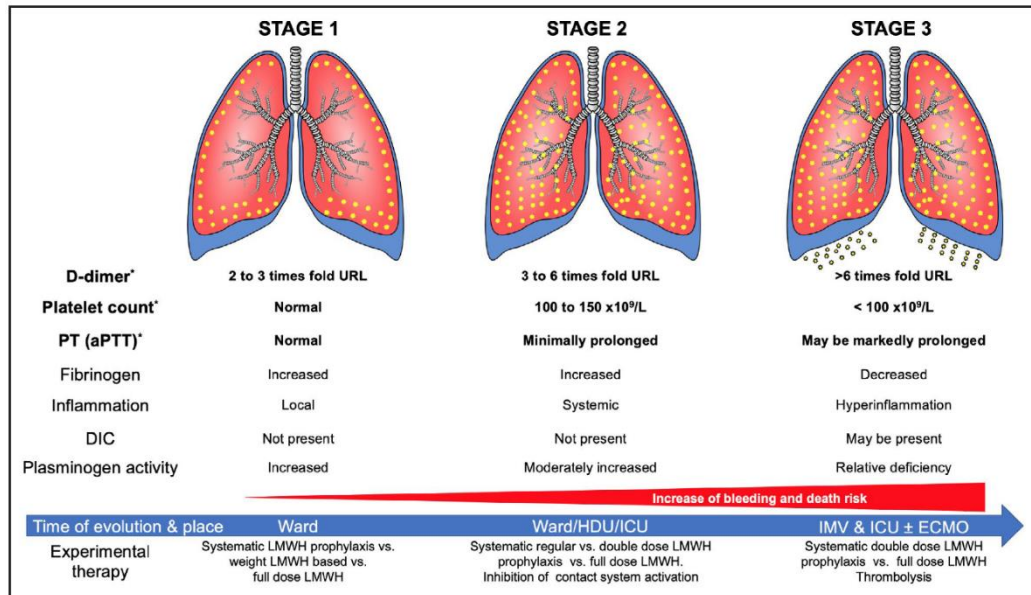
Tabel 2.1 Perbedaan fitur laboratorium antara SIC, DIC, mikroangiopati trombotik, dan CAHA<sup>12</sup>

Variabel	SIC	DIC	Mikro angiopati	CAHA
Protrombin time	↑	↑↑	↔	↑↑
Activated partial thromboplastin time	↑↑	↑↑↔↑	↔	↑
Fibrinogen	↓	↓	↔	↑↑

Fibrin(ogen) degradation products	↑	↑↑	↔	↑↑
D-dimer	↑	↑↔	↔	↑↑ atau ↑+
Platelet	↓	↓↓	↓	↑ atau ↔
Analisa darah tepi ++	+	+	++	+
Faktor von Willebrand	↑	↑↑	↔	↑↑
ADAMTS13	↔	↔	↓	↔
Antitrombin	↓	↓	↓	↑
Antibodi anticardiolipin	↔	↔	↔	+
Protein C	↓	↓	↔	+
Protein S	↓	↓	NA	↓
Faktor VIII	↑	↑	NA	↑
Plasminogen	↓	↓	NA	↑

+ mengindikasikan  $\geq 6$  kali di atas batas nilai normal; ++ analisa darah tepi mengandung sel darah merah yang terfragmentasi; ADAMTS13 *disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13*; CAHA *COVID-19-associated hemostatic abnormalities*; DIC *Disseminated Intravascular Coagulation*; NA not available; dan SIC *Sepsis-induced Coagulopathy*.<sup>12</sup>





Gambar 2.5 Tahap keparahan COVID-19 terkait abnormalitas hemostatik.<sup>12</sup>

Parameter laboratorium yang termasuk dalam tahap kelainan hemostatik akibat COVID-19 dijelaskan oleh Thachil dkk. aPTT: *activated partial thromboplastin time*; DIC: *Disseminated Intravascular Coagulation*; ECMO: *Extracorporeal Membrane Oxygenation*; HDU: *High-Dependency Unit*; ICU: *Intensive Care Unit*; IMV: *Invasive Mechanical Ventilation*; LWMH: *Low-Molecular-Weight Heparin*; PT: *prothrombin time*; dan URL: *upper reference level*.<sup>12</sup>

#### II.4 Koagulopati pada keganasan dan infeksi COVID-19

Salah satu area khusus yang menjadi perhatian adalah komplikasi kardiovaskular pada pasien keganasan dengan COVID-19. Komplikasi kardiovaskular yang umum ditemukan pada pasien COVID-19 adalah emboli, stroke, cedera otot jantung, dan aritmia. Telah diketahui pula bahwa keganasan dan terapinya dapat menimbulkan berbagai komplikasi kardiovaskular dan koagulopati. Baik pada keganasan dan COVID-19, keduanya memenuhi trias Virchow untuk

trombosis dengan melibatkan stasis darah, kerusakan dinding vaskular, dan keadaan hiperkoagulasi. Oleh karena itu, infeksi COVID-19 semakin memperburuk komplikasi tersebut pada pasien keganasan.<sup>13</sup>

Sebuah studi cross-sectional retrospektif menemukan bahwa pasien keganasan memiliki tingkat terinfeksi COVID-19 dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Berdasarkan analisis gabungan, de las Heras dkk menemukan bahwa 1.0-3.9% pasien COVID-19 memiliki penyakit penyerta berupa keganasan dan sebanyak 7.3-20.3% pasien tersebut menderita sakit berat atau meninggal, dimana angka mortalitas tersebut lebih tinggi dibanding pasien keganasan dalam populasi umum.<sup>13</sup>

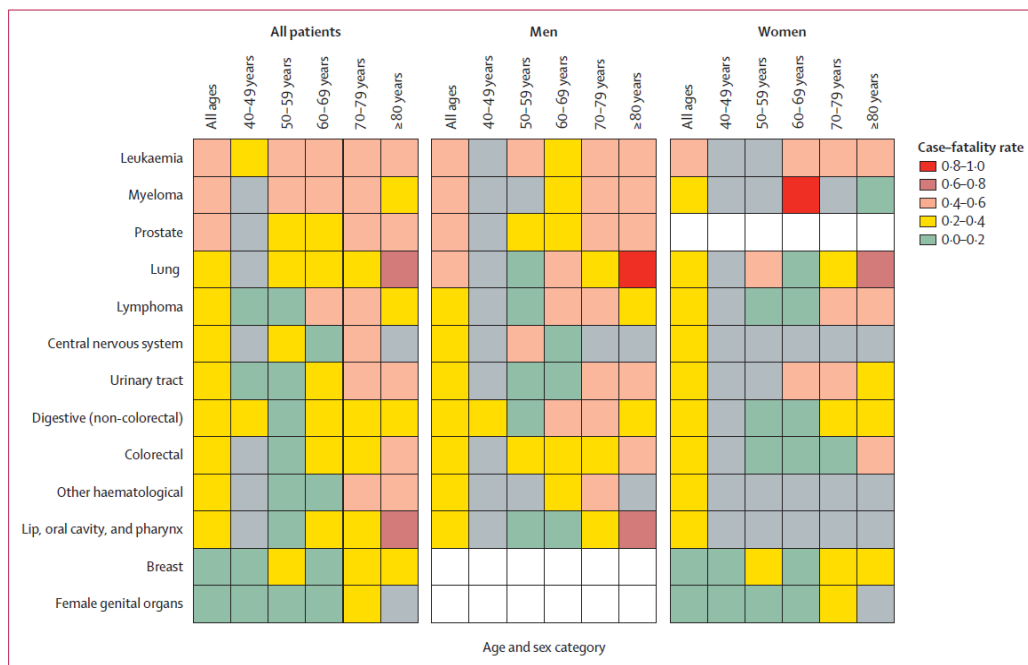
Studi di Lombardy Italia pada tahun 2020 melaporkan adanya peningkatan hampir dua kali lipat tingkat mortalitas pada pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19 dibanding pasien non keganasan.<sup>20</sup> Suatu tinjauan sistematis dan analisis gabungan dari 52 studi didapatkan tingkat mortalitas pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19 adalah 25.6% (95% CI: 22.0%-29.5%;  $I^2 = 48.9\%$ ).<sup>21</sup>

Pasien keganasan solid dan hematologi dengan gejala COVID-19 baik yang terkonfirmasi RT-PCR SARS-CoV-2 maupun tidak, keduanya memiliki resiko tinggi mortalitas dini. COVID-19 dilaporkan sebagai penyebab kematian pada 50% pasien positif COVID-19 dengan keganasan. Studi serial mendokumentasikan 28% tingkat mortalitas dalam 28 hari pada pasien keganasan yang terinfeksi COVID-19, terlepas dari perawatan yang diberikan untuk keganasan yang mendasarinya dan terlepas dari jenis kankernya.<sup>22</sup>

Berdasarkan analisis yang dilakukan di rumah sakit London tahun 2020, faktor yang menyebabkan meningkatnya resiko terinfeksi COVID-19 berat dan

resiko kematian pada pasien keganasan antara lain jenis kelamin laki-laki, etnis Asia, keganasan hematologi, dan mereka yang terdiagnosis kanker selama >2 tahun.<sup>23</sup>

Penelitian oleh García-Suárez dkk pada pasien keganasan hematologi pada pandemi COVID-19 memberikan beberapa pertimbangan penting untuk perawatan klinis. Faktor risiko seperti usia lebih tua, memiliki beberapa komorbiditas, pasien AML, dan mereka yang saat ini menerima atau baru saja menerima terapi antineoplastik dengan antibodi monoklonal memiliki risiko kematian yang lebih tinggi; mereka yang menerima kemoterapi sitotoksik konvensional/intensif mungkin berisiko lebih tinggi.<sup>24</sup>



Gambar 2.6 *Case-fatality rate* pasien keganasan setelah terinfeksi COVID-19, dibagi menurut subtipe keganasan, usia, dan jenis kelamin.<sup>25</sup>

Kotak abu-abu pada gambar menunjukkan jumlah kasus kurang dari empat dan *case-fatality rate* tidak dapat diperkirakan. Kotak putih berarti tidak dapat diaplikasikan.<sup>25</sup>