

TESIS

**HUBUNGAN PROFIL KOAGULASI DENGAN *OUTCOME*
PASIEN COVID 19 SEDANG DAN BERAT
DI RS. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

*RELATION COAGULATION PROFILE AND OUTCOME IN
MODERATE AND SEVERE COVID-19 PATIENTS AT WAHIDIN
SUDIROHUSODO HOSPITAL*

Disusun dan diajukan oleh

SORAYA WILDHANI JAMIL

C101216209



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-(Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

**HUBUNGAN PROFIL KOAGULASI DENGAN OUTCOME PASIEN
COVID 19 SEDANG DAN BERAT
DI RS. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

*RELATION COAGULATION PROFILE AND OUTCOME IN MODERATE AND
SEVERE COVID-19 PATIENTS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL*

TESIS

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

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

disusun dan diajukan oleh:

SORAYA WILDHANI JAMIL

C101216205

Kepada:

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

2022

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Soraya Wildhani Jamil

No. Stambuk : C101216205

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul profil koagulasi dan *outcome* pada pasien COVID-19 di RS. Wahidin Sudirohusodo adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis saya ini terbukti sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya gunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Februari 2022

Yang menyatakan,



Soraya Wildhani Jamil

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PROFIL KOAGULASI DAN OUTCOME PADA PASIEN COVID-19
DI RS.WAHIDIN SUDIROHUSODO**

**COAGULATION PROFILE AND OUTCOME IN COVID-19 PATIENTS
AT DR.WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL**

Disusun dan diajukan oleh :

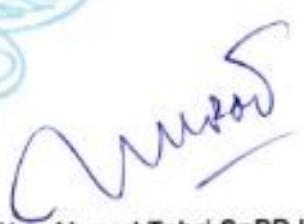
SORAYA WILDHANI JAMIL

Nomor Pokok : C101216209

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 01 Maret 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

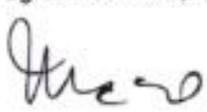
Menyetujui

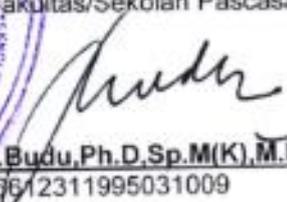

Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, KP, SpP(K)
NIP.196507231997031003


Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, SpPD, KP, SpP(K)
NIP.195904121985111001

Ketua Program Studi Spesialis

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP.196306181990031005


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd
NIP.190612311995031009



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Penasehat Akademik saya, dan pembimbing referat saya, yang selalu membimbing, mengarahkan saya. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.

5. **Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat- nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua untuk saya selama ini.
6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus pembimbing refarat saya, guru, dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, memberi motivasi 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, juga telah menjadi sosok guru dan orangtua yang berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya.

8. **Dr. dr. Muh.Ilyas, Sp.PD, KP, Sp.P (K) dan DR.dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P.** selaku pembimbing tesis saya yang selalu membimbing dan mengarahkan saya. Terima Kasih telah memberikan ilmunya kepada saya.
9. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan sulit bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH, Dr. dr. Tutik Hardjianti Sp.PDK-HOM, Dr.dr. Lutfi Parewangi Sp.PD K-GEH** yang meluangkan waktunya untuk membimbing dan mengarahkan dalam penelitian ini
12. **Dr.dr. Huseini Umar Sp.PD K-EMD** selaku pembimbing akademik saya, **dr Suriani Alimuddin Sp.PD K-AI, dr Arianti Ulfa Sp.PD, K-PTI, dr. Eliana Muis, Sp.PD, K-P, dr. Akhyar Albaar, Sp.PD, KGH, dr Wahyudi Pababari Sp.PD** yang telah senantiasa memberikan bimbingan, nasehat-nasehat, dan motivasi selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.
13. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.

14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima terima kasih bantuannya selama ini.
15. Kepada teman-teman angkatan saya yang tercinta dan terbaik, **Angkatan Januari 2017 “Keep Fighting till The End”**. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara, teman seperjuangan dalam menjalani proses pendidikan ini, selalu bersama dalam suka dan duka, menjadi keluarga yang selalu mendukung dan membantu saya. Terima kasih **dr.Lely Sp.PD, dr Fadhilah Ramdhani. dr Maya Sp.A** atas semangat dan dukungan selama ini .Terkhusus sahabat sekaligus menjadi kakakku **dr. Andi Tenri Ampa** sudah seperti keluarga, membantu saya dan semangat selalu dalam menjalani ujian-ujian kehidupan.
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa cinta dan sayang kepada ananda **Andi Humairah Rizkillahi Ramadhani dan Andi Azizah Qurratun Ayun**, yang selalu menjadi motivasi untuk saya menyelesaikan pendidikan, selalu sabar dan mengerti saat saya tidak bisa mendampingi mereka selama saya menjalani proses pendidikan ini, terima kasih telah hadir dan memberi cinta di dalam kehidupan saya.

Orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai **drs. H. Jamil Rasyid** dan **dra. Hj. Nurdaonah Latief M. Kes Apt** yang tidak henti-hentinya memberikan cinta doa dan dukungannya selama ini, tante saya **drs. Idil Fitri Fitri Latif S.Ag, Atirah Latief S.Ag, dr drs. Najma Latief, dra. Ida Rafiqah Latief, MPH. ECPC** dan juga kepada saudara adik saya Muh Naufal Fuadi, Muh Faisar Triadi, Serta keluarga besar atas dukungan moril serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Februari 2022

Soraya Wildhani Jamil

ABSTRAK

Soraya Wildhani Jamil : **Hubungan Profil Koagulasi Dengan Outcome Pada Pasien Covid 19 Sedang Dan Berat di RS. Wahidin Sudirohusodo** (dibimbing oleh Muhammad Ilyas dan Nur Ahmad Tabri)

Latar belakang : *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan infeksi pneumonia virus yang menyebar dengan cepat secara global (dengan jumlah kasus > 15.000.000 diseluruh dunia dan mortalitas $\pm 4\%$) hingga ditetapkan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO). Salah satu komplikasi penyakit COVID-19 adalah kejadian koagulopati dan tromboemboli. Corona virus, SARS-CoV-2, mengaktifkan proses inflamasi dan trombotik. Koagulopati dan parameter koagulasi abnormal diindikasikan di antara biomarker paling signifikan dari prognosis buruk pada pasien COVID-19. Koagulopati terkait COVID-19 ditandai dengan penurunan jumlah trombosit dan adanya badai sitokin menunjukkan keadaan hiperkoagulasi yang ekstrim. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil koagulasi pasien derajat sedang berat serta outcome pada pasien COVID-19

Metode: Penelitian dilakukan di rumah sakit di Makassar: *Infection Center* RS. Wahidin Sudirohusodo. Data Rekam Medik seluruh pasien rawat inap yang telah terdiagnosis COVID-19 melalui tes RT-PCR yang diambil mulai Januari 2021- Agustus 2021. Uji statistik berupa Kolmogorov-Smirnov test untuk menilai Normalitas Data, *Chi Square test*, serta perhitungan *out ratio (OR)* *Mann-Whitney test*, *Independent T-Test*. Analisis multivariat dilakukan dengan menggunakan *Multiple Logistic Regression-Backward Wald Method* . Hasil uji statistik signifikan jika nilai $p < 0,05$.

Hasil:

Terdapat hubungan peningkatan variabel koagulasi pada covid 19 severitas sedang terhadap outcome. Didapatkan bahwa PT yang meningkat (>14 detik) dan APTT yang meningkat (>30 detik), secara bermakna berhubungan dengan kematian, sedangkan variable PLT, D Dimer, Fibrinogen tidak berhubungan dengan kematian ($p > 0,05$). Setelah uji Multivariat didapatkan yang berpengaruh adalah PT yang memanjang, dengan besar risiko 15,067 kali mengalami kematian pada subjek COVID 19 severitas sedang. Hubungan variabel koagulasi terhadap outcome pasien COVID-19 severitas berat. Didapatkan variable PT, APTT dan fibrinogen menunjukkan hubungan yang makna terhadap outcome pasien COVID-19 severitas berat ($p < 0,05$), sedangkan PLT dan D Dimer tidak berhubungan dengan outcome ($p > 0,05$).

Kesimpulan:

Didapatkan peningkatan semua penanda koagulasi pada COVID-19 sedang berat kecuali PLT dan D Dimer yang tidak signifikan. Semua penanda koagulasi berhubungan signifikan terhadap outcome

Kata kunci: *COVID-19, koagulasi, outcome*

ABSTRACT

Soraya Wildhani Jamil: **Relation coagulation profile and outcome in moderate and severe COVID-19 patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital.** (supervised by Muhammad Ilyas and Nur Ahmad Tabri)

Background: *Coronavirus disease 2019*(COVID-19) is a viral pneumonia infection that spreads rapidly globally (with a number of cases > 15,000,000 worldwide and a mortality of $\pm 4\%$) which eventually was designated a pandemic by the World Health Organization (WHO). One of the complications of COVID-19 is the incidence of coagulopathy and thromboembolism. The coronavirus, SARS-CoV-2, activates inflammatory and thrombotic processes. Coagulopathy and abnormal coagulation parameters are indicated among the most significant biomarkers of poor prognosis in COVID-19 patients. COVID-19-associated coagulopathy is characterized by a decreased platelet count and the presence of a cytokine storm indicating an extreme hypercoagulable state. This study aims to determine the coagulation profile of moderate-severe patients and outcomes in COVID-19 patients

Method: The study was conducted at *The Infection Center* of Dr. Wahidin Sudirohusodo hospital in Makassar, South Sulawesi, Indonesia. Data collected from medical records of all inpatients who have been diagnosed with COVID-19 through the RT-PCR test taken from January 2021-August 2021. Statistical tests were applied in several forms including in the form of the Kolmogorov-Smirnov test to assess data normality, Chi Square test, and the calculation of the out ratio (OR) Mann-Whitney test, and Independent T-T test. Multivariate analysis was carried out using Multiple Logistic Regression-Backward Wald Method. The statistical tests show significant results if the p value <0.05.

Results:

There is a relationship between an increase in coagulation variables in moderate COVID-19 severity to the outcome. It was found that increased PT (>14 seconds) and increased APTT (>30 seconds), were significantly associated with death, while PLT, D Dimer, Fibrinogen variables were not associated with death ($p > 0.05$). After the Multivariate test, it was found that the effect was prolonged PT, with a large risk of 15,067 times experiencing death in COVID 19 subjects of moderate severity. The relationship of coagulation variables to the outcome of severe COVID-19 patients. It was found that PT, APTT and fibrinogen variables showed a significant relationship to the outcome of severe COVID-19 patients ($p < 0.05$), while PLT and D Dimer were not associated with outcome ($p > 0.05$).

Conclusion:

There was an increase in all coagulation markers in moderate to severe COVID-19 except for PLT which was not significant. All coagulation markers were significantly related to outcome.

Keywords: *COVID-19, coagulation, outcome*

DAFTAR ISI

| | |
|--|-----|
| HALAMAN SAMPUL | i |
| DAFTAR ISI..... | ii |
| DAFTAR GAMBAR | iii |
| BAB I PENDAHULUAN | |
| 1.1. Latar Belakang | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 2 |
| 1.3. Tujuan Penelitian | 3 |
| 1.3.1. Tujuan Umum | 3 |
| 1.3.2. Tujuan Khusus | 3 |
| 1.4. Manfaat Penelitian | 3 |
| 1.4.1. Manfaat Akademik..... | 3 |
| 1.4.2. Manfaat Klinis..... | 3 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | |
| 2.1. Gambaran Umum COVID-19 | 4 |
| 2.1.1. Definisi dan Epidemiologi | 5 |
| 2.1.2. Etiologi dan Penularan | 7 |
| 2.1.3. Respon Imun terhadap Infeksi COVID-19 | 7 |
| 2.1.4. Penanda Inflamasi pada COVID-19..... | 8 |
| 2.1.5. Koagulasi pada COVID-19..... | 8 |
| 2.1.6. ManifestasiKlinis dan Diagnosis..... | 10 |
| 2.1.7. Penanda koagulasi pada COVID-19 | 18 |

| | |
|---|-----------|
| 2.1.8. Tatalaksana koagulopati pada COVID-19 | 26 |
| BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS | |
| PENELITIAN | |
| 3.1. Kerangka Teori..... | 32 |
| 3.2. Kerangka Konsep..... | 33 |
| 3.3. Hipotesis..... | 33 |
| BAB IV METODE PENELITIAN | |
| 4.1. Rancangan Penelitian..... | 34 |
| 4.2. Tempat dan Waktu Penelitian | 34 |
| 4.3. Populasi dan Sampel Penelitian | 34 |
| 4.3.1. Populasi Penelitian..... | 34 |
| 4.3.2. Sampel Penelitian..... | 34 |
| 4.5. Metode Pengumpulan Sampel..... | 35 |
| 4.6. Teknik Pengambilan Sampel..... | 35 |
| 4.7. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik..... | 35 |
| 4.8. Definisi Operasional Penelitian..... | 35 |
| 4.9. Analisis Data | 38 |
| 4.10. Alur Penelitian | 39 |
| BAB V HASIL PENELITIAN..... | 39 |
| BAB VI PEMBAHASAN | 45 |
| BAB VII PENUTUP..... | 49 |
| 7.1 Ringkasan..... | 49 |
| 7.2 Kesimpulan | 49 |
| 7.3 Saran..... | 49 |
| DAFTAR PUSTAKA | |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| Gambar 2.1 Struktur corona virus | 6 |
| Gambar 2.2. Gambaran Mikroskopis SARS-CoV-2..... | 6 |
| Gambar 2.3 Interaksi antara Inflamasi dan sel endotel, platelet dan komplemen yang teraktivasi dalam koagulopati pada COVID-19 | 9 |
| Gambar 2.4. Patofisiologi pada COVID-19 berat..... | 14 |
| Gambar 2.5. Formasi Thrombus pada COVID-19..... | 15 |
| Gambar 2.6 koagulopati intravascular paru pada Pneumonia COVID-19..... | 15 |
| Gambar 2.7 Inflamasi dan Kaagulasi | 15 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 1. Skor risiko VTE IMPROVE | 17 |
| Tabel 2. Skor risiko perdarahan IMPROVE | 17 |
| Tabel 3. Skor risiko VTE Padua | 18 |
| Tabel 4. Sistem skor SIC menurut ISTH | 25 |
| Tabel 5. 1 Statistik Diskriptif Variabel Penelitian | 39 |
| Tabel 5.2 Sebaran Kategori Variabel Penelitian (n=231) | 40 |
| Tabel 5.3 Penanda koagulasi dengan COVID-19 sedang-berat..... | 40 |
| Tabel 5.4 Hubungan kelompok Variabel koagulasi dengan COVID-19 sedang-berat | 41 |
| Tabel 5.5 Hubungan outcome dengan penanda koagulasi | 42 |
| Tabel 5.6 . Hubungan kelompok variabel penanda koagulasi dengan Outcome | 42 |
| Tabel 5.7 Hasil Analisis Multivariat Variabel dengan Severitas | 43 |
| Tabel 5.8 Hasil Analisis Multivariat Variabel Terhadap Outcome | 44 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Infeksi yang disebabkan oleh virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) atau yang lebih dikenal sebagai *coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan infeksi pneumonia virus yang baru-baru ini menyebar dengan cepat secara global (dengan jumlah kasus > 15.000.000 diseluruh dunia dan mortalitas $\pm 4\%$) hingga ditetapkan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020.^{1,2} Kasus COVID-19 pertama di Indonesia diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020 atau sekitar 4 bulan setelah kasus pertama di Cina. Kasus pertama di Indonesia pada bulan Maret 2020 sebanyak 2 kasus dan hingga kini penambahan kasus menjadi ribuan.³

Manifestasi klinis COVID-19 yang ditemukan beragam, yakni demam, batuk, sesak napas, nyeri otot, nyeri kepala, nyeri menelan, *rhinorrhoea*, nyeri dada, diare, dan mual/muntah⁴. Sekitar 8-19% terjadi progresifitas hingga menyebabkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), terutama pada pasien usia lanjut dan pasien dengan multi komorbid.⁵

Salah satu komplikasi penyakit COVID-19 adalah kejadian koagulopati dan tromboemboli. Corona virus, SARS-CoV-2, mengaktifkan proses inflamasi dan trombotik. Sel mononuclear berinteraksi dengan trombosit teraktivasi dan kaskade koagulasi, yang mengaktifkan sel inflamasi dengan

mengikat trombin dan TF dengan *protease activated receptor* (PAR) dan dengan mengikat fibrin pada *Toll-like receptor 4* (TLR4). Aktivasi sel inflamasi menghasilkan pelepasan pro-inflamasi sitokin, yang menyebabkan kerusakan jalur koagulasi alami dan penghentian fibrinolysis.^{6, 8}

Koagulopati dan parameter koagulasi abnormal diindikasikan di antara biomarker paling signifikan dari prognosis buruk pada pasien COVID-19.. D-Dimer dan Waktu Protrombin Adalah Indikator Signifikan COVID-19 Parah dan Prognosis Buruk. Bahwa koagulopati yang terkait dengan COVID-19 ditandai dengan trombositopenia, perpanjangan waktu protrombin, tingkat D-dimer yang tinggi, dan peningkatan kadar fibrinogen, faktor VIII, dan faktor von Willebrand.

Koagulopati terkait COVID-19 ditandai dengan penurunan jumlah trombosit dan adanya badai sitokin menunjukkan keadaan hiperkoagulasi yang ekstrim.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut diatas, maka rumusan masalah yang dikemukakan yaitu bagaimana hubungan profil koagulasi pasien COVID-19 derajat sedang dan berat dengan outcome ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui profil koagulasi dan *outcome* pada pasien COVID-19 derajat sedang dan berat

1.3.2. Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui hubungan antara PLT dan outcome pasien COVID-19 sedang dan berat
2. Untuk mengetahui hubungan antara PT dan outcome pasien COVID-19 sedang dan berat
3. Untuk mengetahui hubungan antara APTT dan outcome pasien COVID-19 sedang dan berat
4. Untuk mengetahui hubungan antara Fibrinogen dan outcome pasien COVID-19 sedang dan berat
5. Untuk mengetahui hubungan antara D-Dimer dan outcome pasien COVID-19 sedang-berat

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang profil koagulasi dan *outcome* pada pasien COVID-19 sedang dan berat, agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2. Manfaat Klinis

Dengan mengetahui risiko koagulasi pada pasien COVID-19 diharapkan dapat memberikan tambahan informasi klinis tentang COVID-19

untuk mengoptimalkan penanganan pasien COVID-19 sebagai salah satu upaya dalam penanganan risiko koagulasi dan pasien COVID-19.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gambaran Umum COVID-19

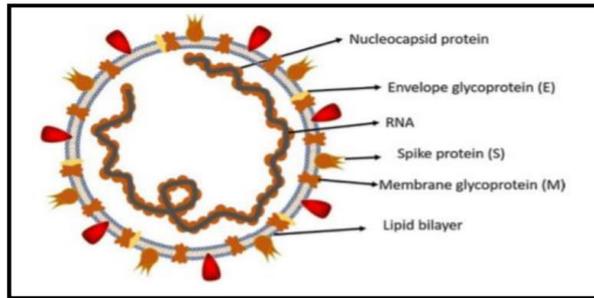
2.1.1 Definisi dan Epidemiologi

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 merupakan Coronavirus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Penyakit ini diawali dengan munculnya kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Wuhan, China pada akhir Desember 2019 di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Berdasarkan hasil penyelidikan epidemiologi, kasus tersebut diduga berhubungan dengan Pasar Seafood di Wuhan. Pada tanggal 7 Januari 2020, China mengidentifikasi kasus tersebut sebagai jenis baru Coronavirus. Pada tanggal 30 Januari 2020 WHO menetapkan kejadian tersebut sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD)/Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) dan pada tanggal 11 Maret 2020 WHO sudah menetapkan COVID-19 sebagai pandemi. Sampai dengan tanggal 30 Juni 2020 Kementerian Kesehatan melaporkan CFR 5,1%. Sebanyak 51,5% kasus terjadi pada laki-laki. Kasus paling banyak terjadi pada rentang usia 45-54 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia 0-5 tahun. Angka kematian tertinggi ditemukan pada pasien dengan usia 55-64 tahun.⁹

2.1.2 Definisi dan Epidemiologi

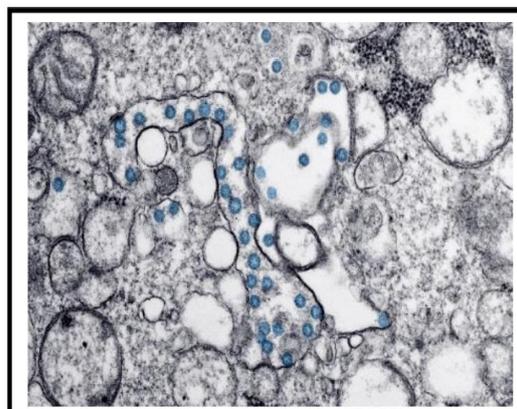
Coronavirus merupakan subfamili Corona virineae dalam keluarga corona vitidae dari ordo nidovirales. Genom strain tunggal RNA (30 kb) dengan struktur 5' kap dan 3'-poli-A. Homotrimer protein S membentuk spike pada permukaan virus dan memungkinkan pengikatan pada reseptor host. Virus corona mengandung setidaknya 6 open-read frames (ORFs) yang mengkode protein struktural primer yang meliputi spike (S), membran (M), envelop (E) dan nukleokapsid (N). Protein S bertanggungjawab atas perlekatan pada reseptor host. Protein M mengandung domain membran yang berkontribusi terhadap bentuk virus dan mengikat nukleokapsid. Protein E terlibat dengan perakitan virus dan patogenesis. Protein N mengemas dan merangkul genom menjadi virion dan juga antagonis silent RNA.^{1,5}

Beberapa *Coronavirus* juga mengkode protein Hemagglutinin-Esterase (HE) yang berhubungan dengan *envelope*. Di antara protein struktural ini, protein *spike* membentuk protrusi besar dari permukaan virus yang memberi penampilan *Coronavirus* memiliki mahkota (*crown*), karena itulah namanya *Corona* yang dalam bahasa Latin berarti mahkota. Selain memediasi masuknya virus, protein *spike* merupakan penentu kritis dari kisaran host virus dan tropisme jaringan serta penginduksi mayor respons imun.¹⁶



Gambar 1. Struktur Coronavirus⁹

CoV menginfeksi manusia dan berbagai spesies unggas dan mamalia di seluruh dunia. Ada enam CoV yang diketahui menginfeksi manusia, termasuk dua α -CoV (229E dan NL63) dan empat β -CoVs (OC43, HKU1, SARS-CoV, dan MERS-CoV).⁷ SARS-CoV-2 berasal dari *family* yang sama dengan virus penyebab SARS dan MERS. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) memberikan nama penyebab COVID-19 sebagai SARS-CoV-2. Meskipun berasal dari *family* yang sama, namun SARS-CoV-2 lebih menular dibandingkan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV.⁹



Gambar 2. Gambaran Mikroskopis SARS-CoV-2⁹

Belum dipastikan berapa lama virus penyebab COVID-19 bertahan di atas permukaan, tetapi perilaku virus ini menyerupai jenis-jenis coronavirus lainnya. Lamanya coronavirus bertahan mungkin dipengaruhi kondisi-kondisi yang berbeda (seperti jenis permukaan, suhu atau kelembapan lingkungan). Penelitian Doremalen et al menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat bertahan selama 72 jam pada permukaan plastik dan stainless steel, kurang dari 4 jam pada tembaga dan kurang dari 24 jam pada kardus. Seperti virus corona lain, SARS-CoV-2 sensitif terhadap sinar ultraviolet dan panas. Efektif dapat dinonaktifkan dengan pelarut lemak (lipid solvents) seperti eter, etanol 75%, ethanol, disinfektan yang mengandung klorin, asam peroksiasetat, dan khloroform (kecuali khlorheksidin).⁹

2.1.3 Respon Imun terhadap Infeksi SARS-CoV-2

Infeksi virus akan mengaktifkan sistem imun sebagai mekanisme pertahanan. Sebagai tahap awal, sistem imun non spesifik akan teraktivasi. Kegagalan sistem imun non spesifik dalam mengeliminasi virus akan mengaktifkan sistem imun spesifik/adaptif. Pengaktifan sistem imun akan merangsang sekresi sitokin dan kemokin, seperti interleukin-6 (IL-6), interferon- γ (IFN- γ), interferon- γ -inducible protein-10 (IP-10), dan monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1).¹⁸

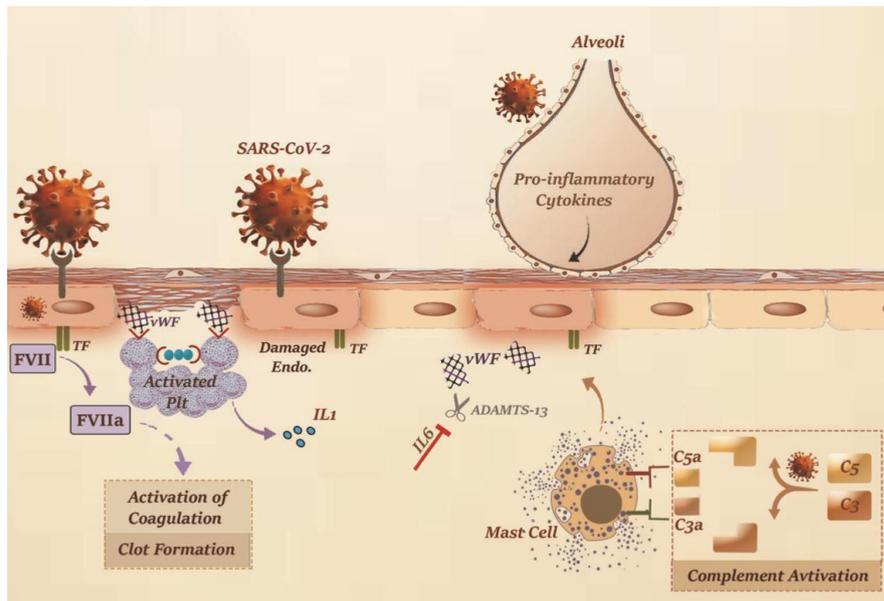
2.1.4 Penanda Inflamasi pada COVID-19

Replikasi virus SARS-CoV-2 dan kerusakan sel akan mengaktifkan makrofag dan monosit yang mana akan merangsang pelepasan sitokin dan kemokin. Respon inflamasi ini memicu reaksi akut yang terdiri dari serangkaian perubahan fisiologis dan metabolik yang dimulai segera setelah cedera jaringan. Respon inflamasi ini selain memicu aktivasi sel imun dan pelepasan sitokin serta kemokin juga menyebabkan manifestasi sistemik dari fase akut yaitu pelepasan berbagai plasmaprotein yang disebut “protein fase akut”. Protein fase akut antara lain CRP, serum amyloid A, haptoglobin, fibrinogen dan feritin.^{25,26,27,28} Marker inflamasi seperti PCT, serum feritin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) dan IL-6 telah dilaporkan secara signifikan terkait dengan semakin beratnya manifestasi COVID-19 seperti yang ditemukan oleh Zeng dkk, Gao dkk serta Qin dkk.^{15,19,29,30}

2.1.5 Koagulasi pada COVID-19

Patofisiologi Koagulopati pada COVID-19

Gangguan koagulasi pada COVID-19 merupakan proses kompleks yang didasari oleh proses inflamasi dan peningkatan respon imun tubuh yang mana akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel, pengaktifan platelet dan sistem komplemen, serta penurunan respon anti-koagulasi. Selain itu, koagulopati pada COVID-19 juga berhubungan dengan perubahan *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS), hypoxemia, dan ekspresi gen.⁵²



Gambar 3. Interaksi antara inflamasi dan sel endotel, platelet, dan komplemen yang teraktivasi dalam koagulopati pada COVID-19.⁵²

Inflamasi pada COVID-19 dapat mengaktifkan dua jalur koagulasi, yaitu jalur intrinsik dan ekstrinsik. Jalur ekstrinsik diinisiasi oleh pelepasan TF yang diekspresikan oleh sel endotel yang teraktivasi akibat inflamasi. Sementara itu, PMN dapat mengeluarkan *neutrophil extracellular traps* (NET) yang mengandung DAMPs dan molekul bioaktif lainnya melalui proses NETosis. Selanjutnya, NET mengaktifkan FXII yang akan menginisiasi jalur intrinsik. Selain itu, NET juga mengaktifkan sel endotel, platelet, sistem komplemen, dan menginaktivkan antikoagulan endogen. Semua faktor tersebut akan menginisiasi terjadinya keadaan pro-koagulasi. Beberapa bukti menyatakan bahwa NETosis tidak hanya sebagai respon perlawanan terhadap pathogen ekstraseluler, tetapi juga terjadi pada keadaan infeksi virus.⁵⁵

2.1.6 Manifestasi Klinis dan Diagnosis

Gejala infeksi COVID-19 muncul setelah masa inkubasi sekitar 5-6 hari (5,2 hari) dengan range antara 1 dan 14 hari namun dapat mencapai 14 hari. Periode dari timbulnya gejala COVID-19 hingga kematian berkisar antara 6 hingga 41 hari dengan median 14 hari. Periode ini tergantung pada usia pasien dan status sistem kekebalan pasien.¹⁸

Risiko penularan tertinggi diperoleh di hari-hari pertama penyakit disebabkan oleh konsentrasi virus pada sekret yang tinggi. Orang yang terinfeksi dapat langsung dapat menularkan sampai dengan 48 jam sebelum onset gejala (presimptomatik) dan sampai dengan 14 hari setelah onset gejala. Sebuah studi Du Z et. al, 2020 melaporkan bahwa 12,6% menunjukkan penularan presimptomatik. Penting untuk mengetahui periode presimptomatik karena memungkinkan virus menyebar melalui droplet atau kontak dengan benda yang terkontaminasi. Sebagai tambahan, bahwa terdapat kasus konfirmasi yang tidak bergejala (asimptomatik), meskipun risiko penularan sangat rendah akan tetapi masih ada kemungkinan kecil untuk terjadi penularan. Berdasarkan studi epidemiologi dan virologi saat ini membuktikan bahwa COVID-19 utamanya ditularkan dari orang yang bergejala (simptomatik) ke orang lain yang berada jarak dekat melalui droplet. Droplet merupakan partikel berisi air dengan diameter >5-10 µm. Penularan droplet terjadi ketika seseorang berada pada jarak dekat (dalam 1 meter) dengan seseorang yang memiliki gejala pernapasan (misalnya, batuk atau bersin) sehingga droplet berisiko mengenai mukosa (mulut dan hidung)

atau konjungtiva (mata). Penularan juga dapat terjadi melalui benda dan permukaan yang terkontaminasi droplet di sekitar orang yang terinfeksi. Oleh karena itu, penularan virus COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung dengan orang yang terinfeksi dan kontak tidak langsung dengan permukaan atau benda yang digunakan pada orang yang terinfeksi (misalnya, stetoskop atau termometer). Dalam konteks COVID-19, transmisi melalui udara dapat dimungkinkan dalam keadaan khusus dimana prosedur atau perawatan suportif yang menghasilkan aerosol seperti intubasi endotrakeal, bronkoskopi, suction terbuka, pemberian pengobatan nebulisasi, ventilasi manual sebelum intubasi, mengubah pasien ke posisi tengkurap, memutus koneksi ventilator, ventilasi tekanan positif noninvasif, trakeostomi, dan resusitasi kardiopulmoner. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai transmisi melalui udara.⁹

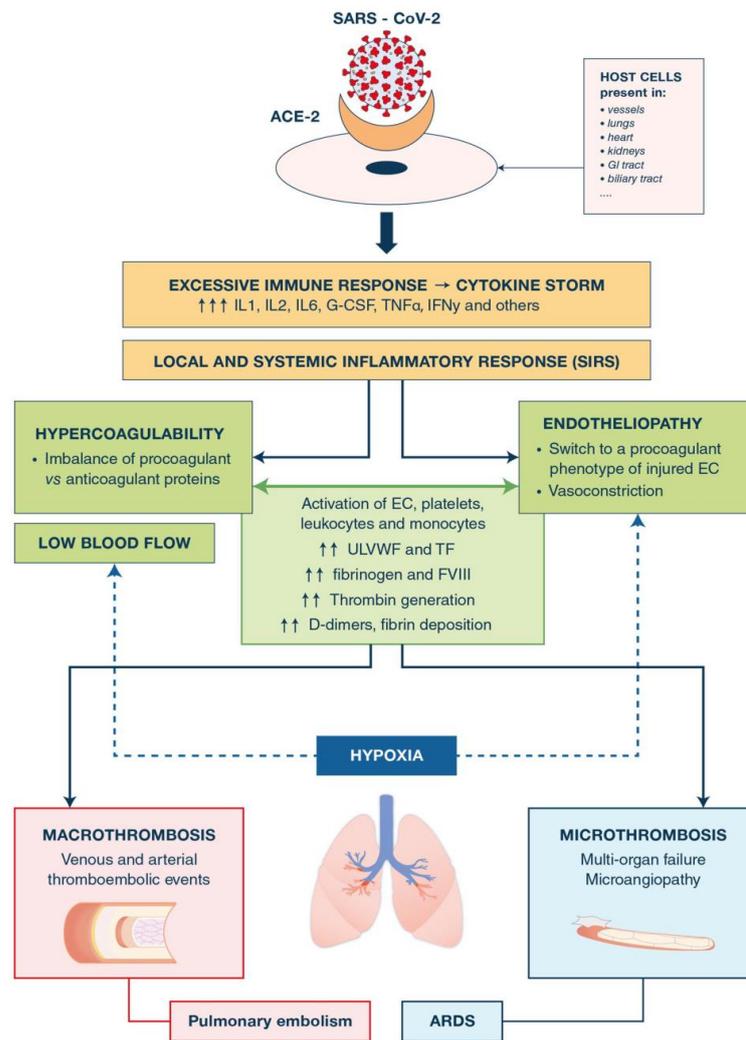
Gejala-gejala yang dialami biasanya bersifat ringan dan muncul secara bertahap. Beberapa orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala apapun dan tetap merasa sehat. Gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam, rasa lelah, dan batuk kering. Beberapa pasien mungkin mengalami rasa nyeri, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman dan pembauan atau ruam kulit. Salah satu laporan kasus COVID-19 menunjukkan pasien pada 5 hari demam mengalami batuk, rhonki di kedua paru-paru, dan suhu tubuh 39,0°C. Hasil laboratorium menunjukkan leukopenia dengan jumlah leukosit $2,91 \times 10^9$ sel/L di antaranya 70,0% adalah neutrofil. Menurut data dari negara-negara yang terkena dampak awal pandemi, 40% kasus akan mengalami penyakit ringan,

40% akan mengalami penyakit sedang termasuk pneumonia, 15% kasus akan mengalami penyakit parah, dan 5% kasus akan mengalami kondisi kritis. Pasien dengan gejala ringan dilaporkan sembuh setelah 1 minggu. Pada kasus berat akan mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syokseptik, gagal multiorgan, termasuk gagal ginjal atau gagal jantung akut hingga berakibat kematian. Orang lanjut usia (lansia) dan orang dengan kondisi medis yang sudah ada sebelumnya seperti tekanan darah tinggi, gangguan jantung dan paru, diabetes dan kanker berisiko lebih besar mengalami keparahan.⁹

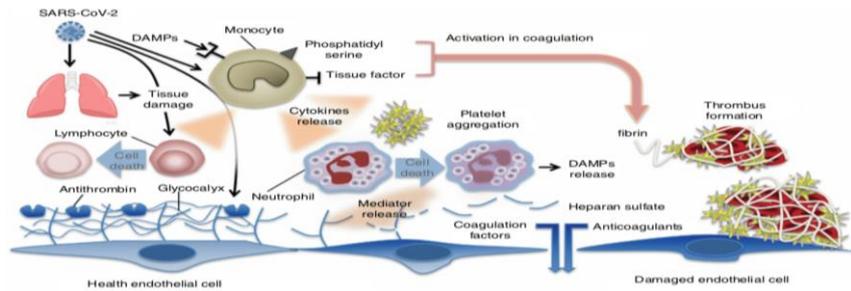
Peran penting endothelium dalam konsep ini didukung oleh beberapa data. Pertama, hipoksia yang dikaitkan dengan Covid-19 menghasilkan vasokonstriksi dan mengurangi aliran darah yang menyebabkan disfungsi endotel. Kedua, hipoksia juga dapat menggeser fenotipe antitrombotik dan fenotip anti-inflamasi endothelium menjadi fenotipe prokoagulan dan proinflamasi, terutama oleh perubahan factor transkripsi, sebagai *early growth response gene 1* (Egr1) dan *hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1), seperti yang sebelumnya dilaporkan pada ARDS. Ketiga, sitokin proinflamasi terkait Covid-19 menginduksi kerusakan endotel yang mengakibatkan pelepasan *ultralarge von Willebrand factor multimers* (ULVWF) yang terlibat dalam hemostasis primer dan ekspresi berlebih dari *tissue factor* (TF). ULVWF bertindak sebagai penghubung antara platelet yang diaktifkan, kerusakan sel endotel dan subendothelium.⁶

Secara keseluruhan, alirandarah rendah (diinduksi oleh vasokonstriksi dan stasis) bersama dengan cedera endotel dan hiperkoagulabilitas (triasvirchow)

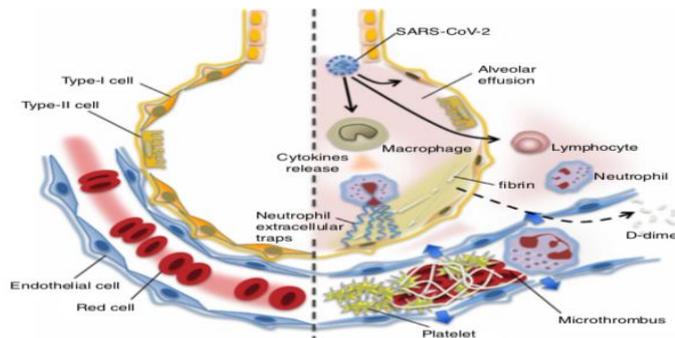
mendukung risiko trombosis yang lebih tinggi pada pasien Covid-19 yang berat. Terjadinya makrotrombosis vena seperti deep vein thrombosis(DVT) dan PE kemungkinan disebabkan oleh aktivasi thrombin berlebihan yang diperburuk oleh ketidak seimbangan antara factor prokoagulan dan antikoagulan, sedangkan thrombosis makroarteri (stroke) mungkin selanjutnya disebabkan oleh peningkatan kadar ULVWF. Adanya patofisiologi Covid-19 dikaitkan dengan mikro thrombosis sistemik yang pada akhirnya menyebabkan komplikasi oleh multiple organ failure (MOF) dan berbeda dari disseminated intravascular coagulation (DIC).⁶



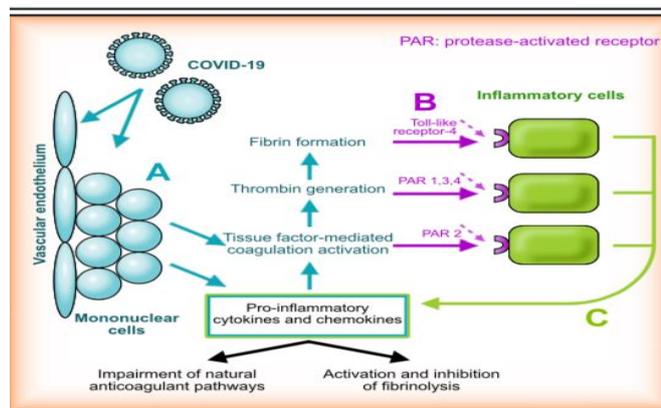
Gambar. 4 Patofisiologiuntuktrombosis pada pasien Covid-19 berat. SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, ACE-2angiotensin-converting enzyme 2, GI gastrointestinal, IL interleukin, G-CSFgranulocyte colony stimulating factor, TNFtumor necrosis factor, IFN interferon, SIRS systemic inflammatory response syndrome, EC endothelial cells, TF tissue factor, ULVWF ultralarge von Willebrand factor multimers, FVIII factor VIII, ARDS acute respiratory distress syndrome.⁶



Gambar 5: Formasi Trombus pada Covid-19.⁹



Gambar 6: Koagulopati intravaskular paru pada pneumonia Covid-19.⁹



Gambar 7: Inflamasi dan koagulasi. (A). peningkatan sitokin proinflamasi, aktivasi sel endotel dan koagulasi. (B) protease koagulasi berikatan dengan reseptor spesifik. (C) respon inflamasi pada Covid-19.⁸

Penelitian yang dilakukan oleh Ackermann dkk, memeriksa morfologi dan molecular pada 7 paru-paru yang diperoleh selama otopsi dari pasien yang meninggal karena Covid-19 dan 7 paru-paru yang diperoleh selama otopsi dari pasien yang meninggal akibat ARDS sekunder yaitu influenza A

(H1N1) didapatkan hasil imunohistokimia menunjukkan jumlah reseptor ACE-2 yang lebih meningkat pada pasien dengan covid-19 dibandingkan pada pasien H1N1. Didapatkan juga Analisa ekspresi gen terkait angiogenesis sebanyak 69 gen yang berhubungan dengan angiogenesis dalam kelompok Covid-19, dibandingkan dengan 26 gen dalam kelompok H1N1. Analisis histologist pembuluh darah paru pada pasien dengan Covid-19 menunjukkan thrombosis luas dengan mikroangiopati. Mikrotrombus kapiler alveolar 9 kali lebih meningkat pada pasien dengan Covid-19 dibandingkan pada pasien dengan H1N1 ($P < 0,001$). Pada paru-paru dari pasien dengan Covid-19 jumlah pertumbuhan pembuluh darah baru melalui mekanisme angiogenesis intususeptif 2,7 kali lebih tinggi dari pada paru-paru dari pasien dengan H1N1 ($P < 0,001$). (Gambar 4).¹⁰

Diagnosis Koagulopati pada Covid-19

Pasien dengan kecurigaan PE pada Covid-19 berat dengan keluhan laju pernapasan 30 atau lebih napas per menit, saturasi oksigen darah 93% atau kurang, terdapat rasio $PaO_2 : FiO_2$ kurang dari 300 mm Hg, atau infiltrat di lebih dari 50% paru-paru dalam waktu 24 hingga 48 jam sejak awal gejala. Penilaian klinis merupakan langkah awal untuk diagnosis tromboemboli vena. Penilaian dapat menggunakan system skoring, pada kasus orang dalam pengawasan (ODP), pasien dalam pengawasan (PDP), suspected Covid, atau kasus menunggu konfirmasi, pengkajian risiko harus dilakukan menggunakan penilaian risiko VTE dengan IMPROVE atau Padua (Tabel 1,2,3).^{3, 11, 12}

Tabel 1. Skor risiko VTE IMPROVE¹¹

| Faktor Risiko | Nilai |
|---------------------------|-------|
| Riwayat VTE | 3 |
| Trombofilia | 2 |
| Paralisis tungkai bawah | 2 |
| Kanker aktif | 2 |
| Imobilisasi \geq 7 hari | 1 |
| Rawat di ICU/CCU | 1 |
| Umur > 60 tahun | 1 |

Skor total 12, Interpretasi nilai : 0-1 risiko rendah, 2-3 risiko sedang, > 4 risikotinggi. ICU, *Intensive Care Unit*; CCU, *Coronary Care Unit*

Tabel 2. Skor risiko perdarahan IMPROVE¹²

| Faktor Risiko | Nilai |
|--|-------|
| Insufisiensi ginjal moderat (klirens kreatinin 30-50 ml/menit) | 1 |
| Pria | 1 |
| Usia 40-84 tahun | 1.5 |
| Kanker aktif | 2 |
| Penyakit reumatik | 2 |
| Pemakaian kateter vena sentral | 2 |
| Admisi di ICU/CCU | 2.5 |
| Insufisiensi renal berat (klirens kreatinin < 30 ml/menit) | 2.5 |
| Insufisiensi liver (INR > 1.5) | 2.5 |
| Usia \geq 85 tahun | 3.5 |
| Trombositopenia < 50.000/IU | 4 |
| Riwayat perdarahan dalam 3 bulan terakhir | 4 |
| Ulkus gastrointestinal aktif | 4 |

Skor total 30.5, Interpretasi : <7 risikorendah, > 7 peningkatan risiko perdarahan. LFG, laju filtrasi glomerulus; ICU, *Intensive Care Unit*; CCU, *Coronary Care Unit*

Tabel 3. Skor risiko VTE Padua¹³

| Faktor Risiko | Skor |
|--|------|
| Kanker aktif | 3 |
| Riwayat VTE | 3 |
| Penurunan mobilitas | 3 |
| Trombofilia | 3 |
| Trauma atau operasi (≤ 1 bulan) | 2 |
| Usia (≥ 70 tahun) | 1 |
| Gagal jantung atau paru | 1 |
| Infark miokard akut atau stroke iskemik | 1 |
| Infeksi akut atau penyakit reumatik | 1 |
| Obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) | 1 |
| Sedang mendapatkan terapi hormonal | 1 |

Interpretasi nilai : < 4 risiko rendah, ≥ 4 risiko tinggi.

2.1.7 Penanda Koagulasi pada COVID-19

Parameter laboratorium koagulasi dapat memberikan makna diagnostik maupun prognostik pada pasien COVID-19. Parameter yang dapat digunakan adalah platelet, *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (APTT), D-dimer, dan fibrinogen.

2.1.7.1 Kadar PT pada COVID-19

Prothrombin time (PT) merupakan salah satu parameter koagulasi yang sering digunakan. Beberapa penelitian telah melaporkan asosiasi antara PT dan derajat keparahan COVID-19.

Zhang dkk⁵⁶ dalam review sistematiknya melaporkan bahwa PT lebih tinggi pada kelompok derajat berat dibandingkan dengan derajat ringan ($p < 0,05$). Pada kelompok ICU dan non-ICU, PT juga ditemukan lebih tinggi pada kelompok ICU daripada kelompok non-ICU. Hasil tersebut konsisten dengan hasil Zou dkk⁵⁷ yang melaporkan bahwa median PT pada kelompok berat lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok ringan (13,8 vs 13,4) detik ($p < 0,05$).

Long dkk⁵⁸ dalam penelitiannya juga menemukan bahwa PT lebih tinggi pada pasien yang *survival* dibandingkan *non-survival*. Selain itu, PT juga dapat dijadikan indikator diagnostik dalam menilai progresivitas penyakit COVID-19. Pada penelitian ini didapatkan bahwa nilai PT semakin meningkat seiring dengan progresivitas penyakit. PT ditemukan memanjang pada 23 pasien yang meninggal dan perpanjangan PT tersebut semakin signifikan pada pemeriksaan kedua dan ketiga. Hal ini menunjukkan bahwa pasien berada dalam masa transisi hiperkoagulabilitas ke keadaan fibrinolisis akibat konsumsi faktor koagulasi berlebih.

Wang dkk⁵⁹ melakukan penelitian untuk melihat parameter koagulasi sebagai indikator prognostik pasien COVID-19. Hasil penelitian tersebut mendapatkan bahwa perpanjangan PT pada awal masuk rumah sakit merupakan prediktor kuat prognosis buruk pada

pasien. Selain PT, usia, laju pernapasan, dan konsentrasi, *fibrinogen degradation product* (FDP) juga berkontribusi terhadap risiko *non-survival* pasien COVID-19. Hasil tersebut juga didukung oleh penelitian Baranovskii dkk⁴⁴ yang menyatakan bahwa pemanjangan PT merupakan indikator prognostik awal terhadap kejadian COVID-19 berat yang memerlukan perawatan ICU. Wang dkk⁵⁹ juga membandingkan *survival rate* antara kelompok pasien dengan PT normal dan PT yang memanjang. Wang dkk⁵⁹ mendapatkan bahwa terdapat perbedaan signifikan *survival rate* pada hari ke-11 antara kelompok PT normal dan PT memanjang, yaitu 90,4% □ 1,6% dan 64,1% □ 7,7%, secara berturut-turut.

2.1.7.2 Kadar D-dimer pada COVID-19

D-dimer merupakan produk fibrinolitik yang mengindikasikan keadaan hiperkoagulasi dan peningkatan aktivitas fibrinolitik pada tubuh. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa peningkatan D-dimer pada awal masuk merupakan penanda COVID-19 derajat berat dan prognosis yang buruk. Long dkk⁵⁸ dalam penelitiannya melaporkan bahwa terdapat perbedaan D-dimer yang signifikan pada klasifikasi klinis yang berbeda. D-dimer ditemukan meningkat pada kelompok pasien COVID-19 derajat berat dan kritis.^{56,58}

Zou dkk⁵⁷ juga melaporkan median D-dimer pada kelompok derajat berat yang lebih tinggi dibanding kelompok derajat ringan (1,04 vs 0,43) dengan $p < 0,05$. Hasil penelitian tersebut dikonfirmasi oleh meta-analisis yang dilakukan oleh Zhang dkk⁵⁶ dengan hasil D-dimer lebih tinggi pada kelompok derajat berat dan kelompok ICU dibanding kelompok derajat ringan dan non-ICU. Hasil yang serupa juga dilaporkan oleh Lin dkk⁶⁰ melalui meta-analisis yang dilakukan. Pada tahap awal penyakit, tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kadar D-dimer dan perubahan CT-scan. Namun, seiring dengan progresivitas penyakit, D-dimer akan meningkat sebanding dengan progresivitas penyakit yang dapat terlihat dari perubahan abnormal CT-scan.

D-dimer juga disebut sebagai prediktor mortalitas pasien COVID-19. Rostami dkk⁶² melakukan review sistematis yang melibatkan 71 artikel dan mendapatkan hasil bahwa peningkatan D-dimer 3-4 kali pada awal penyakit berkorelasi dengan prognosis yang buruk. Sebuah penelitian kasus-kontrol yang dilakukan oleh Yao dkk⁶³ melaporkan bahwa D-dimer > 2.0 mg/dl pada awal masuk merupakan variabel yang berasosiasi dengan peningkatan mortalitas pada pasien COVID-19 (OR 10,17 (95% CI 1.10-94.38), $p=0,041$). Kadar D-dimer pada pasien yang meninggal secara signifikan lebih

tinggi daripada pasien yang sembuh (6,21 (3,79-16,01) mg/L vs 1,02 (0,47-2,66) mg/L, $p=0,000$).

Yao dkk⁶³ juga mendapatkan bahwa kadar D-dimer $>2,14$ mg/L dapat memprediksi mortalitas dengan sensitivitas 88,2% dan spesifisitas 71,3%. Berbeda dari Yao dkk⁶³, Poudel dkk⁶⁴ melaporkan nilai lebih rendah untuk memprediksi mortalitas, yaitu *titik potong* 1,5 mg/L dengan sensitivitas 70,6% dan spesifisitas 78,4%. Perlu diperhatikan bahwa beberapa keadaan atau penyakit dasar, seperti diabetes, kanker, stroke, dan kehamilan dapat memicu terjadinya peningkatan D-dimer pada pasien COVID-19. Dengan demikian, D-dimer merupakan salah satu faktor koagulasi yang sering meningkat pada pasien COVID-19. D-dimer juga dapat dijadikan sebagai faktor prognostik dan mortalitas pada pasien COVID-19.

2.1.7.3 Kadar Fibrinogen pada COVID-19

Fibrinogen merupakan salah satu parameter koagulasi yang sering ditemukan meningkat pada pasien COVID-19. Beberapa review sistematis dan meta-analisis menunjukkan bahwa fibrinogen dapat menjadi indikator progresivitas penyakit COVID-19. Fibrinogen ditemukan meningkat pada kelompok pasien COVID-19 derajat berat dibandingkan kelompok derajat ringan. Suatu penelitian kohort oleh Micco dkk⁶⁵ melaporkan bahwa fibrinogen meningkat

secara signifikan pada kelompok pasien COVID-19 dengan ARDS dibandingkan pasien tanpa ARSD. Micco juga melaporkan bahwa kenaikan kadar serum fibrinogen 617 mg/dl pada awal masuk rumah sakit dapat membantu mengidentifikasi pasien risiko ARDS dengan sensitivitas 76% dan spesifisitas 79%. Long W dkk⁶⁶ juga melakukan penelitian kohort retrospektif dengan 1.643 pasien untuk melihat peran kadar fibrinogen terhadap prognosis pasien COVID-19. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan pasien dengan fibrinogen <2,2 g/L dan >4,2 g/L menunjukkan risiko mortalitas yang tinggi dibandingkan dengan pasien fibrinogen 2,2-4,2 g/L. Selain itu, kadar fibrinogen yang abnormal berhubungan dengan risiko progresivitas penyakit ke arah yang parah. Hal tersebut menunjukkan bahwa fibrinogen dapat menjadi prediktor prognostik pada pasien COVID-19 yang dirawat. Peningkatan fibrinogen pada pasien COVID-19 dikorelasikan dengan peningkatan IL-6 biomarker inflamasi, dan *lung injury* akibat inflamasi ataupun efek virus pada jaringan paru.

Pemeriksaan laboratorium pada pasien Covid-19 yang dikaitkan dengan koagulopati yaitu pemeriksaan hemostasis. Pada pasien Covid-19 salah satu pemeriksaan laboratorium yang paling umum adalah kadar D-dimer yang tinggi. Tang dkk telah mengidentifikasi kadar D-dimer yang tinggi sebagai salah satu dari predictor mortalitas. Nilai D-dimer pada pasien dengan non survival

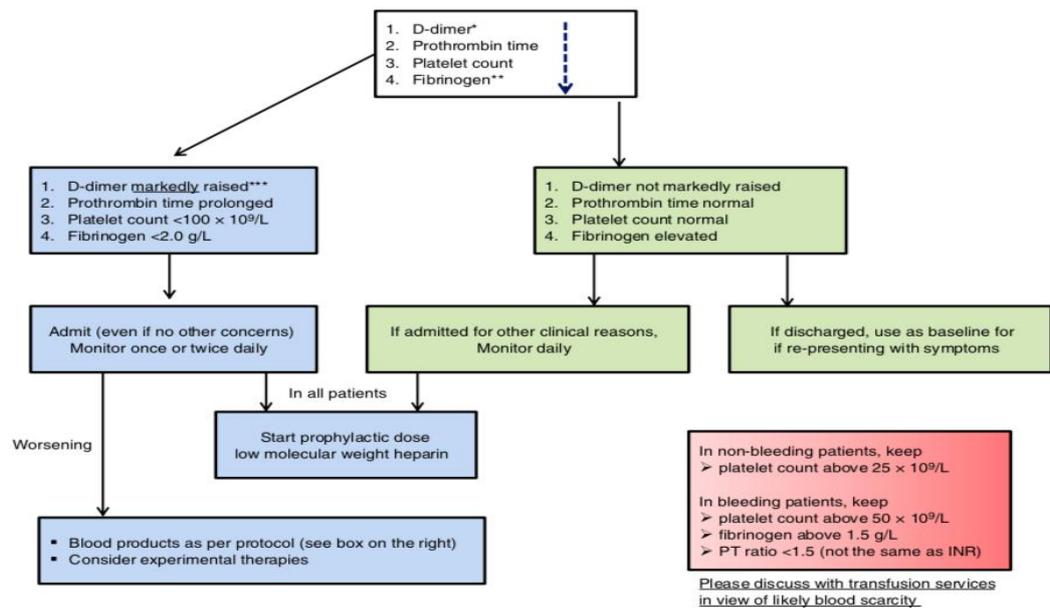
2,12 μ g / mL (kisaran 0,77-5,27 μ g / mL) dan survival 0,61 μ g / mL (kisaran 0,35-1,29 μ g / mL). Pada penelitian ini menemukan Kadar D-dimer memiliki sensitivitas 85,0% dan spesifisitas 88,5% untuk mendiagnosis VTE. Tes diagnostic lainnya adalah *protombine time* (PT) yang memanjang, dan jumlah trombosit yang rendah. Sebuah meta-analisis dari Sembilan studi melibatkan 400 pasien COVID-19 dengan penyakit berat mengidentifikasi bahwa jumlah trombosit secara signifikan lebih rendah. Selain itu mengukur fibrinogen, seperti yang direkomendasikan oleh pedoman ISTH tentang DIC. Perkembangan DIC terjadi pada hari ke-4 pada 71,4% pasien yang nonsurvival. Diamati adanya penurunan kadar antitrombin pada nonsurvival namun pemeriksaan ini sering tidak dapat dilakukan karena keterbatasan dari masing-masing laboratorium.^{3,14}

International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) telah mengusulkan kategori baru yang mengidentifikasi fase awal DIC terkait sepsis, yang disebut "sepsis induced *coagulopathy* " (SIC), pasien yang memenuhi criteria diagnostik $SIC \geq 4$ dalam penelitian Tang dkk pemberian heparin dihubungkan dengan rendahnya mortalitas 28 hari pada pasien dengan skor $SIC \geq 4$ dan kadar D-dimer > 6 . Sistem skor SIC termasuk PT, jumlah trombosit dan *sequential organ failure assessment* (SOFA) dijelaskan pada table 4. Adanya korelasi positif antara mortalitas 28 hari dengan kadar D-dimer, PT, usia dan korelasi negative dengan jumlah trombosit.¹⁴

Tabel 4. Sistem skor SIC menurut ISTH¹⁴

| Komponen | Skor | Batas Nilai |
|-------------------------------------|----------|-----------------|
| Jumlah platelet ($\times 10^9/L$) | 1 | 100.000-150.000 |
| | 2 | < 100.000 |
| PT-INR | 1 | 1.2-1.4 |
| | 2 | >1.4 |
| Skor SOFA | 1 | 1 |
| | 2 | ≥ 2 |
| Total skor diagnosis SIC | ≥ 4 | |

INR. International Normalized Ratio; *SOFA*. Sequential organ failure assessment.



Gambar 2.6. Algoritma penatalaksanaan koagulopati pada Covid-19 berdasarkan Penanda laboratorium sederhana.³

Studi pencitraan (misalnya, CTPA (*CT pulmonary angiography*), MRI, venografi, ultrasonografi Doppler) untuk DVT atau PE dihindari karena kekhawatiran penularan infeksi di bangsal rumah sakit non Covid-19. Studi pencitraan *bedside* seperti penilaian ultrasonografi kompresi untuk DVT

ekstremitas bawah dan atas atau ekokardiografi *bedside* untuk menilai strain ventrikel kanan yang berhubungan dengan PE mungkin sulit dilakukan karena ketidakstabilan pasien atau persyaratan posisi *prone* pada pasien dengan ARDS, dan mungkin kurang dari segi spesifisitas dan sensitivitas untuk mendiagnosis VTE pada pasien dengan pneumonia yang mungkin memiliki strain ventrikel kanan tanpa PE. Namun, dalam konteks klinis yang tidak dapat dijelaskan seperti kondisi tiba-tiba perubahan status paru dan pembengkakan ekstremitas akut, tes ini mungkin berguna dalam membantu kecurigaan klinis untuk VTE.^{15, 16}

2.1.8 Tatalaksana koagulopati pada Covid-19

Pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit memiliki factor risiko intrinsik dan ekstrinsik klinis yang kuat untuk terjadinya VTE, terutama pada pasien dengan usia lanjut, obesitas, imobilitas/stroke dengan paralisis, penyakit kardiovaskular, riwayat kanker / kanker aktif, perawatan di ICU, perawatan di *coronary care unit* (CCU), adanya riwayat VTE sebelumnya atau trombofilia yang diketahui, dan pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Spyropoulos¹⁵ mengatakan insiden VTE pada covid-19 yang dirawat di ICU memiliki lebih tinggi kejadian VTE sebanyak 27%. Kejadian VTE yang tinggi didapatkan pada pasien dengan pneumonia virus yang berat yaitu H1N1 yang memiliki resiko 18-23 kali lipat untuk kejadian VTE dibandingkan dengan pasien kontrol. Namun, stratifikasi risiko untuk VTE dan intensitas durasi optimal tromboprolifaksis antikoagulan, tidak pasti pada pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit.^{15, 4}

Beberapa jenis antikoagulan sebagai berikut:

V.1. *Unfractionate Heparin (UFH)* dan *Low Molecular Weight Heparin (LMWH)*

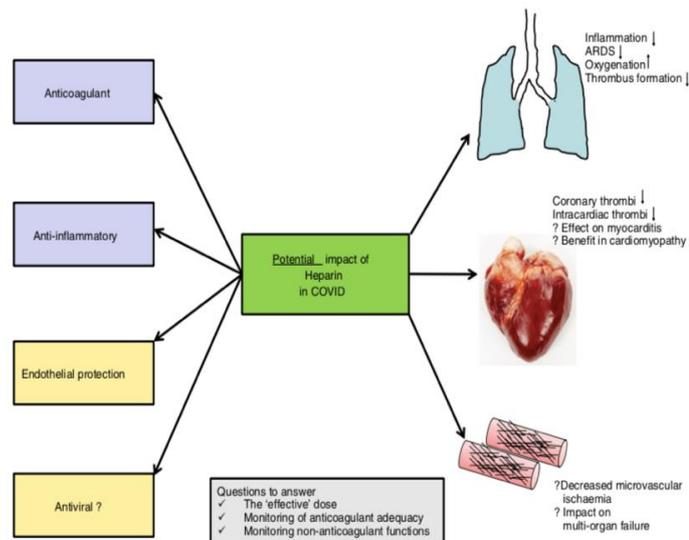
Unfractionated Heparin dan *Low molecular weight heparin* adalah antikoagulan parenteral yang paling sering diberikan. Selain aktivitas antitrombotik, antikoagulan juga memiliki efek anti-inflamasi. Sifat anti-inflamasi dapat terjadi melalui blokade selectin, inhibitor bradikinin, generasi trombin, dan berikatan dengan sitokin inflamasi. Heparin juga mungkin memiliki sifat antivirus, dengan mekanisme heparin dapat melemahkan interaksi virus dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2)* berikatan dengan protein SARS-CoV 2.¹⁷

Pada penelitian Tang dkk, adanya hubungan dengan terapi antikoagulan dengan penurunan mortalitas pada pasien Covid-19 berat dengan koagulopati, bahwa pengobatan heparin selama 7 hari pada 99 dari 449 pasien dengan Covid-19 menurunkan mortalitas 28 hari pada pengguna heparin lebih rendah dari pada yang tidak menggunakan heparin pada pasien dengan skor SIC ≥ 4 (40,0% vs 64,2%, P = 0,029), dan D-dimer > 6 kali lipat dari batas atas normal (32,8% vs 52,4% , P = 0,017).¹⁴

Terapi antikoagulasi pasien PE stabil dengan LMWH atau *Direct Oral Anticoagulants (DOACs)*. Pada pasien dengan PE sedang / berisiko tinggi, UFH mungkin lebih disukai karena waktu paruhnya yang pendek dan kesempatan untuk memberikan pasien *protamine sulfate* sebagai antidotum jika diperlukan prosedur mendesak atau perdarahan. Di sisi lain, UFH membutuhkan pemantauan ketat yang mungkin ingin kita hindari dalam

penyakit menular. Oleh karena itu, pada pasien Covid-19, LMWH mungkin lebih disukai. Pedoman dari Inggris merekomendasikan profilaksis VTE dengan LMWH untuk semua pasien berisiko tinggi serta mempertimbangkan dengan onset tiba-tiba penurunan oksigenasi, gangguan pernapasan, dan penurunan tekanan darah.^{5, 17}

Untuk pasien dengan kreatinin klirens $\geq 30\text{mL}/\text{min.}$, LMWH dapat diberikan, dengan peningkatan dosis jika berat pasien lebih dari 100 kg. Jika pasien dengan kreatinin klirens $< 30\text{mL}/\text{min.}$, (UFH) harus diberikan, dengan peningkatan dosis untuk pasien dengan berat lebih dari 100 kg.¹⁷



Gambar 2.7. Efek Heparin pada Covid-19¹⁸

V.2. Fondaparinux

Fondaparinux adalah penghambat factor Xa pentasa karida sintesis. Fondaparinux mengikat antitrombin dan mempercepat penghambatan factor Xa. Antikoagulan parenteral seperti fondaparinux telah dipelajari dalam manajemen pasien dengan sindrom koroner akut, VTE, dan *heparin induced thrombocytopenia* (HIT). Namun, iniagen data terbatas tentang penggunaannya di Covid-19.¹⁷

V.3 *Direct Oral Anticoagulants (DOACs)*

Di luar efek antikoagulan, DOACs terutama inhibitor faktorXa, dapat menimbulkan efek antiinflamasi pada Covid-19. Seperti yang telah ditunjukkan dengan rivaroxaban, DOACs dapat mencegah thrombosis arteri dan vena pada pasien dengan riwayat sindrom koroner akut, penyakit pembuluh darah arterosklerotik stabil, atau penyakit arteri perifer yang mengalami revaskularisasi. Rivaroxaban dan betrixaban mengurangi risiko VTE. Dengan demikian, terapi DOACs mungkin dapat diberikan pada Covid-19 berat dan adanya pertimbangan peningkatan risiko perdarahan.¹⁷

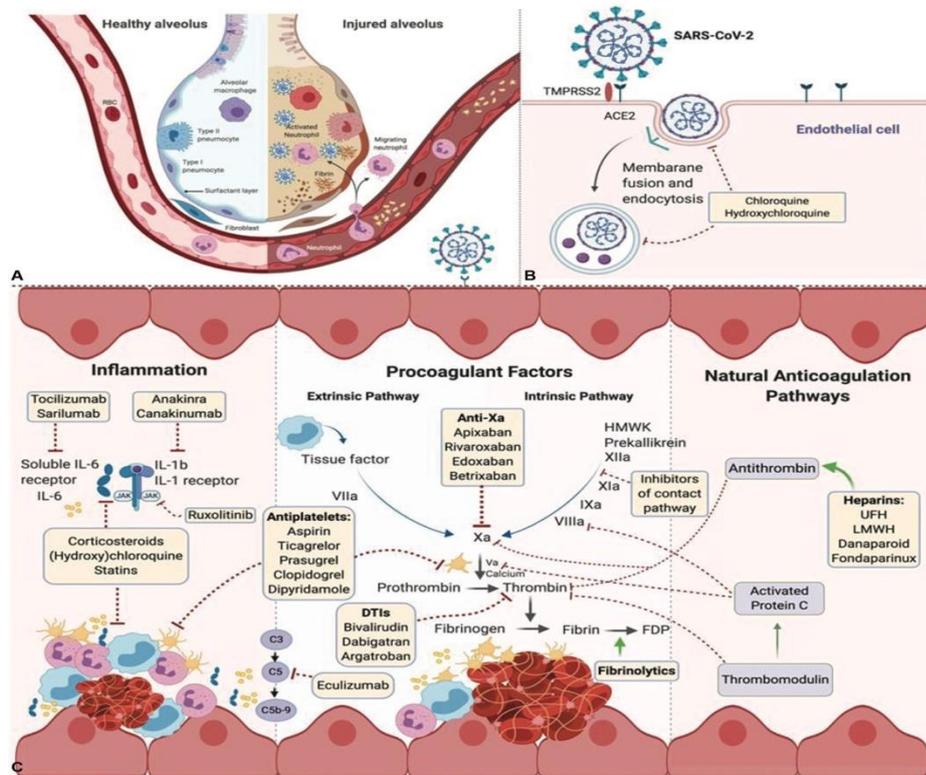
Terapi DOACs dapat memberikan potensi profilaksis VTE rawat inap dan pasca-rumahsakit. Penelitian terbaru pada pasien yang berisiko tinggi untuk VTE dan risiko rendah untuk pendarahan (termasuk mereka yang memiliki infeksi berat) telah menunjukkan manfaat klinis, terutama sebagai tromboprofilaksis pasca-rumah sakit dengan betrixaban atau rivaroxaban. Namun, masih ada kekhawatiran tentang penggunaan DOACs pada pasien dengan komplikasi terkait Covid-19, termasuk *creatinine clereance* dan insufisiensi ginjal akut, procedural invasive (aksesdialisis), membrane ekstrakorporealoksigenasi, dan sulit dalam memberikan pembalikan agen. Adanya interaksi obat-obat perlu dipertimbangkan ketika menggunakan DOACs dengan beberapa terapi Covid-19 yang diteliti. Sebuah penelitian kecil baru-baru ini menunjukkan peningkatan absorpsi dengan tingkat obat DOACs yang tinggi di pasien dengan nCovid-19 yang menerimaagen antivirus.¹⁷

Beberapa Pasien COVID-19 tidak dapat diberikan DOACs seperti orang-orang dengan disfungsi ginjalberat, katup mekanis jantung dan sindrom antifosfolipid, atau mereka yang memakai obat anti virus atau imunomodulator yang mungkin terkait dengan interaksi obat-obat, dan kepatuhan minum obat yang buruk.¹⁹

V.4. *Antagonis Vitamin-K*

Vitamin *K antagonis*(VKA), warfarin, berfungsi dengan menghambat vitamin K epoksida reduktase, yang menghasilkan pencegahan pembentukan vitamin K epoksida kembali ke bentuk aktifnya. Bentuk aktif vitamin K sangat penting untuk sintesis factor pembekuan dalam kaskade koagulasi (faktor II, VII, IX, dan X) dan factor antikoagulan (protein C dan S), dan VKAs dapat mengurangi faktor-faktor tersebut.

Obat-obatan ini digunakan untuk pengobatan kejadian trombotik (misalnya DVT atau PE) atau untuk profilaksis pada pasien dengan spesifik indikasi (mis., fibrilasi atrium dan katup jantung mekanik prostetik). Namun, pada Covid-19 ada beberapa tantangan dengan penggunaan VKAs, termasuk obat– interaksi obat, dan monitoring INR. Saat ini tidak ada studi aktif mengevaluasi penggunaan VKAs di Covid-19.¹⁷



Gambar 2.8. Mekanisme yang dipostulasikan dari pilihan pengobatan baru untuk manajemen trombotik pada Covid-19. (A) Cedera dan inflamasi alveolar virus, termasuk deposisi fibrin. (B) Virus masuk kedalam sel endotel dan kemungkinan efek protektif dari hidroksichloroquine. (C) Mekanisme potensial efek berbagai agen dengan sifat antitrombotik untuk mengurangi komplikasi trombotik pada Covid-19. Covid-19, coronavirus disease 2019; tPA, tissue-type plasminogen activator.¹⁷