

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA PENANDA INFLAMASI DENGAN
FAAL KOAGULASI PADA COVID-19 DI RUMAH SAKIT
WAHIDIN SUDIROHUSODO (RSWS)**

*CORRELATION BETWEEN INFLAMMATION MARKERS AND
COAGULATION FUNCTION IN COVID-19 AT WAHIDIN
SUDIROHUSODO HOSPITAL (RSWS)*

Disusun Dan Diajukan oleh:

FAHRUL ABDUL AZIS

C015172015



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**HUBUNGAN ANTARA PENANDA INFLAMASI DENGAN
FAAL KOAGULASI PADA COVID-19 DI RUMAH SAKIT
WAHIDIN SUDIROHUSODO (RSWS)**

*CORRELATION BETWEEN INFLAMMATION MARKERS AND
COAGULATION FUNCTION IN COVID-19 AT WAHIDIN
SUDIROHUSODO HOSPITAL (RSWS)*

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun Dan Diajukan oleh:

FAHRUL ABDUL AZIS

C015172015

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN ANTARA PENANDA INFLAMASI DENGAN FAAL KOAGULASI
PADA COVID-19 DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO (RSWS)**

*CORRELATION BETWEEN INFLAMMATION MARKERS AND COAGULATION FUNCTION
IN COVID-19 AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL (RSWS)*


Disusun dan diajukan oleh :


FAHRUL ABDUL AZIS

Nomor Pokok : C015172015

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 24 Agustus 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

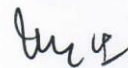
Menyetujui



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


Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp. PD, K-P, Sp. P(K)
NIP. 195904121985111001

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


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


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

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Fahrul Abdul Azis

No. Stambuk : C015172015

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “HUBUNGAN ANTARA PENANDA INFLAMASI DENGAN FAAL KOAGULASI PADA COVID-19 DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO (RSWS)” adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 24 Agustus 2022

Yang menyatakan,



Fahrul Abdul Azis

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, 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, FINASIM** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam.

Terima kasih juga saya Ucapkan kepada Beliau selaku guru selayaknya orang tua saya yang selalu memotivasi, nasehat berharga, kasih sayang dan bantuannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
3. **Dr. dr. A. Muh. Takir Musba, Sp. An, K-MN.** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD-KGH** 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 sebagai rasa syukur yang berlimpah karena telah menjadi murid dan anak didik Beliau, yang sangat peduli dan penyayang serta banyak membantu selama saya dalam proses Pendidikan ini.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD,K-EMD, FINASIM** 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 selalu mendidik, menyemangati, serta menasehati saya baik akademis maupun kehidupan pribadi. Satu pesan yang sangat terkesan dari Beliau “Sayangilah Ibumu, maka Kau akan jadi orang sukses”
6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P** 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 telah menjadi Penasehat Akademik saya yang selalu sabar selama saya menjalani pendidikan ini.

7. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD-KGH, 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.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau yang selalu mengingatkan saya untuk menyelesaikan semua tugas dengan tepat waktu selama masa pendidikan spesialis saya. Beliau juga telah banyak memberikan nasehat-nasehat spritual dan keagamaan selama saya menempuh pendidikan ini.

8. **Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-HOM**, selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.

Terima kasih pula saya ucapkan kepada Beliau karena selama ini selain sebagai pembimbing, Beliau sekaligus menjadi orang tua saya yang selalu memberikan motivasi kepada saya untuk menjadi orang yang lebih baik dan juga selalu mengingatkan saya untuk menjadi kiper nomer 1 KAISAR FC.

9. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)**, selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam

membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.

10. **Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM**, selaku pembimbing Referat dan Laporan Kasus, yang selalu senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaannya.

Terima kasih pula saya ucapkan kepada Beliau karena selama ini telah banyak membantu dan mengarahkan saya dalam pembuatan Publish Jurnal Internasional.

11. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang Tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

12. **Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.

13. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH, dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI, Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM, dan Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM**

14. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, RS. Kota Bangun KUKAR, KAL-

TIM, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.

15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
16. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia menghibur yang sudah seperti saudara kandung **Dr. Akbar, Dr. Fikri, Dr. Resha, Dr. Ronald, Dr. Sanrio, Dr. Riski, Dr. Wahdiyati, Dr. Dudi, Dr. Jori, Dr. Sudarman, Dr. Arni, Dr. Febi, Dr. Nadia, Dr. Gladis, Dr. Sheila** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS.
17. 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, **Istri saya yang Tercinta dan Tersayang Apt. Annisa Taufik, S. Farm., M. Farm (Klin)** yang selalu sabar memberikan support, bimbingan, pengorbanan dan selalu mendoakan kelancaran pendidikan saya. **Orang Tua dan mertua saya yang Tercinta dan saya hormati Hj. Jumaati Zahroh, H. Taufik dan Hj. Hadijah** yang tak henti hentinya mendoakan anaknya. **Anak-anak saya Azzhafier, Althaf dan Zainal** atas pengorbanan, doa, penyemangat dan telah sabar mendampingi saya selama menjalani pendidikan, **saudara saudari saya Drg. Mastirah, Mahmudi, S.H, M.H, Cpt. Budi, Wawan, dr. Mas Ariadi** serta kakak ipar

saya **Fitra Novianti, S.H., M. Kn, Alm. Jainal, Dwi Juanita, SH, Mkn. dan Faisal, SH** terima kasih atas kasih sayang, dukungan, dan Doa agar saya dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Dan yang terakhir tapi tidak kalah pentingnya saya ucapkan terima kasih untuk sohib dan bestie seperjuangan **Dr. Abdul Mubdi A**, yang selalu ada baik dalam suka dan duka, penyemangat dalam menghadapi ujian nasional dan tesis ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Agustus 2022

Fahrul Abdul Azis

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
ABSTRAK	xxi
ABSTRACT	xxii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
I.3.1 Tujuan Umum	4
I.3.2 Tujuan Khusus	5
I.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Akademik	5
1.4.2 Manfaat Klinis	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
II.1 Definisi dan Epidemiologi COVID-19	7
II.2 Etiologi COVID-19.....	8
II.3 Penularan COVID-19.....	9
II.4 Patofisiologi COVID-19	10
II.4.1 Respon Imun terhadap Infeksi SARS-CoV-2	12
II.4.2 Patofisiologi COVID-19 berhubungan dengan koagulopati ...	13
II.4.2.1 Efek pada Endothelium	15
II.4.2.2 COVID-19 dan jalur koagulasi.....	16
II.4.2.3 Neutrofil Extracellular Trap (NET) dan Aktivasi Platelet pada COVID-19	17
II.4.2.4 COVID-19 dan Jalur Fibrinolisis	18
II.4.2.5 Toll-like Receptor dan COVID-19.....	19
II.4.2.6 TLR3 COVID-19 dan Koagulasi	20
II.4.2.7 Aktivasi Komplemen.....	21
II.4.2.8 Sistem Renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)	21
II.5 Manifestasi Klinis dan Derajat Penyakit.....	22
II.5.1 Manifestasi Klinis	22
II.5.2 Derajat Penyakit	24
II.6 Parameter Laboratorium.....	27
II.6.1 Penanda Inflamasi pada COVID-19.....	27
II.6.1.1 <i>C-reactive protein</i> (CRP)	28
II.6.1.2 <i>Neutrophil to lymphocyte ratio</i> (NLR).....	29
II.6.1.3 Prokalsitonin (PCT).....	30

II.6.1.4	Ferritin	31
II.6.2	Faal Koagulasi pada COVID-19	32
II.6.2.1	<i>Prothrombin Time</i> (PT)	33
II.6.2.2	<i>International normalized ratio</i> (INR).....	34
II.6.2.3	<i>Activated partial thromboplastin time</i> (aPTT)	34
II.6.2.4	D-Dimer.....	36
II.6.2.5	Fibrinogen	37
BAB III	KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN	
	HIPOTESIS PENELITIAN	38
III.1	Kerangka Teori.....	38
III.2	Kerangka Konsep	39
III.3	Variabel Penelitian	39
III.4	Hipotesis Penelitian.....	39
BAB IV	METODE PENELITIAN	40
IV.1	Desain Penelitian.....	40
IV.2	Tempat dan Waktu Penelitian	40
IV.3	Populasi Penelitian	40
IV.4	Kriteri Inklusi dan Kriteria Eksklusi	40
IV.5	Besar Sampel.....	41
IV.6	Metode Pengumpulan Sampel.....	41
IV.7	Alat dan Bahan Penelitian	41
IV.8	Prosedur Penelitian.....	42
IV.9	Definisi Operasional Penelitian.....	42

IV.9.1	Karakteristik demografi	42
IV.9.2	Infeksi COVID-19.....	42
IV.9.3	Severitas COVID-19	43
IV.9.4	Penyakit Komorbid	43
IV.9.5	Penanda Inflamasi	44
IV.9.6	Faal Koagulasi.....	45
IV.10	Analisis Data	46
IV.11	Alur Penelitian	47
BAB V HASIL PENELITIAN		48
V.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	48
V.2	Hubungan Penanda Inflamasi Dengan Faal Koagulasi pada Pasien COVID-19	49
V.3	Hubungan Variabel Perancu dengan Faal Koagulasi.....	50
V.4	Hubungan Variabel Penanda Infamasi terhadap Faal Koagulasi menurut Severitas COVID-19	51
BAB VI PEMBAHASAN.....		53
VI.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	53
VI.2	Hubungan Penanda Inflamasi dengan Faal Koagulasi pada Pasien COVID-19	53
VI.3	Hubungan Variabel Perancu dengan Faal Koagulasi.....	55
VI.4	Hubungan Variabel Penanda Infamasi terhadap Faal Koagulasi menurut Severitas COVID-19	56
VI.5	Kelemahan Penelitian.....	58

BAB VII PENUTUP	60
VII.1 Ringkasan.....	60
VII.2 Kesimpulan	60
VII.3 Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Skema Coronavirus	8
Gambar 2.2. Asal dan host perantara SARS-CoV-2, SARS-CoV dan MERS-CoV	10
Gambar 2.3. Patofisiologi Koagulopati pada COVID-19	12
Gambar 2.4. Patofisiologi COVID-19 yang berubungan dengan Koagulopati	14
Gambar 2.5. Kontribusi Monosit yang hiperaktif terhadap koagulasi pada COVID-19	15
Gambar 2.6. Tahapan Penyakit COVID-19 terkait kelainan hemostatik.....	25
Gambar 2.7. Respon CRP terhadap COVID-19.....	29
Gambar 3.1. Kerangka Teori.....	31
Gambar 3.2. Kerangka Konsep	32
Gambar 4.1 Alur Penelitian	39

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Merangkum berbagai kondisi yang mungkin ada berdasarkan hasil pengujian PT dan aPTT	35
Tabel 5.1.1	Karakteristik Subjek Penelitian	48
Tabel 5.1.2	Gambaran karakteristik penanda inflamasi dan faal koagulasi (N=169)	49
Tabel 5.2.1	Hubungan Penanda Inflamasi Dengan Faal Koagulasi pada Pasien COVID-19	49
Tabel 5.3.1	Hubungan Variabel Perancu dengan Faal Koagulasi.....	51
Tabel 5.4.1	Hubungan Variabel Penanda Inflamasi Terhadap Faal Koagulasi menurut Severitas COVID-19	52

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
aPTT	: <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
AT	: <i>Antithrombin</i>
CAHA	: <i>COVID-19–associated hemostatic abnormalities</i>
CCL 2	: <i>Chemokine Ligand 2</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CT	: <i>computed tomography</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
DAMPs	: <i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DVT	: <i>Deep Vein Thrombosis</i>
FDP	: <i>Fibrin Degradation Products</i>
FXa	: <i>Faktor Xa</i>
FXIIa	: <i>Faktor XIIa</i>
HIF	: <i>Hypoxemia-inducible factor</i>
HT	: <i>Hipertensi</i>
ICAM	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
INR	: <i>Index Normalized Ratio</i>

ISI	: Indeks Sensitivitas Internasional
LPS	: Lipopolisakarida
Mø	: Makrofag
MCP	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein</i>
MDM	: <i>Monocyte-Derived Macrophages</i>
MAC	: <i>Membrane Attack Complex</i>
MC	: <i>Monocyte Chemoattractants</i>
MERS	: <i>Middle-East Respiratory Syndrome</i>
NETs	: <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
NLR	: <i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio</i>
PAMPS	: <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
PCT	: Prokalsitonin
PGN	: Peptidoglikan
TAT	: <i>Thrombin-Antithrombin</i>
TEG	: <i>Thromboelastography</i>
TF	: <i>Tissue Factor</i>
TLR	: <i>Toll-like receptors</i>
TMPRSS 2	: <i>Transmembran Protease Serin 2</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
tPA	: <i>Tissue Plasminogen Activator</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>

SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
TFPI	: <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
UFH	: <i>Unfractionated Heparin</i>
vWF	: <i>Von Willebrand Factor</i>
VCAM	: <i>Vascular Cell Adhesion molecule-1</i>
VT	: <i>Venous Thrombosis</i>
WMD	: <i>Weight Mean Difference</i>

ABSTRAK

Fahrul Abdul Azis: HUBUNGAN ANTARA PENANDA INFLAMASI DENGAN FAAL KOAGULASI PADA COVID-19 DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO (RSWS) (Di bimbing oleh Andi Fachruddin Benyamin dan Nur Ahmad Tabri)

Latar Belakang: WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2022 dengan jumlah kasus 1.267.174 (angka kematian sekitar 5,44%) di seluruh dunia hingga 5 April 2022. Respon inflamasi yang berlebihan dianggap sebagai penyebab utama keparahan penyakit. Tingkat penanda inflamasi termasuk *C-reactive protein* (CRP), *Neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR), ferritin, *Procalcitonin* (PCT) dikaitkan dengan keparahan penyakit dan kematian. COVID-19 dapat memicu terjadinya badai sitokin dan hiperinflamasi sistemik yang menyebabkan terjadinya peningkatan aktivasi koagulasi dan mengakibatkan hiperkoagulasi. Pasien COVID-19 berat seringkali mengalami gangguan koagulasi (koagulopati) yang signifikan berhubungan dengan peningkatan mortalitas. Beberapa faal koagulasi termasuk *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (APTT), *International normalized ratio* (INR), D-Dimer dan fibrinogen menjadi prediktor penting pasien COVID-19 dengan gejala berat ataupun kondisi kritis. Berdasarkan penelusuran Pustaka, Di Indonesia saat ini masih terbatas penelitian mengenai hubungan langsung antara parameter penanda inflamasi dan faal koagulasi pada pasien Covid-19. Berdasarkan hal tersebut di atas peneliti tertarik untuk melihat hubungan antara penanda inflamasi (NLR, CRP, Ferritin dan Prokalsitonin) dengan faal koagulasi (PT, aPTT, INR, D-Dimer dan Fibrinogen).

Metode Penelitian: Penelitian retrospektif ini menggunakan metode *cross-sectional* dengan menggunakan data sekunder Rekam Medik Pasien di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan cara *Simple Random Sampling*. Analisis data dengan SPSS versi 25. Uji Statistik Spearman dan Mann Whitney. Nilai $R < 0,30$ (korelasi rendah), $0,3-0,6$ (korelasi sedang) dan $> 0,6$ (korelasi tinggi).

Hasil Penelitian: Sebanyak 169 subjek (laki-laki 82 [48,5%] dan perempuan 87 [51,5%] usia 19-90 tahun ($50,5 \pm 14,9$ tahun)), Subjek Covid 19 gejala sedang 116 [68,6%] dan gejala berat 53 [31,4%]. Subjek tanpa komorbid 64 [37,9%] dan dengan komorbid 105 [62,1%], komorbid terbanyak yaitu HT sebanyak 68 [40,2]. Pada gejala sedang penanda inflamasi yang berhubungan dengan faal koagulasi yaitu NLR terhadap PT [$r=0,204$], INR [$r=0,235$] dan D-Dimer [0,200]; CRP terhadap PT [$r=0,341$], INR [$r=0,317$], D-Dimer [$r=0,366$] dan Fibrinogen [$r=0,220$]; Prokalsitonin terhadap PT [$r=0,251$], APTT [$r=0,206$] dan INR [$r=0,278$]; Ferritin terhadap PT [$r=0,235$], INR [$r=0,223$] dan D-Dimer [$r=0,349$]. Pada gejala berat yaitu prokalsitonin terhadap D-Dimer [$r=0,312$] dengan nilai ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan penanda inflamasi terhadap faal koagulasi pada pasien COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, Hubungan, Penanda Inflamasi, Faal koagulasi.

ABSTRACT

Fahrul Abdul Azis: *CORRELATION BETWEEN INFLAMMATION MARKERS AND COAGULATION FUNCTION IN COVID-19 AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL (RSWS)* (Supervised by Andi Fachruddin Benyamin and Nur Ahmad Tabri)

Background of the Study: WHO declared COVID-19 as pandemic on March 11, 2022 with 1,267,174 cases (death rate around 5.44%) worldwide as of April 5, 2022. Excessive inflammatory response is considered to be the main cause of disease severity. Levels of inflammatory markers including C-reactive protein (CRP), Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), ferritin, Procalcitonin (PCT) were associated with disease severity and mortality. COVID-19 can trigger a cytokine storm and systemic hyperinflammation leading to increased activation of coagulation and resulting hypercoagulability. Patients with severe COVID-19 often have significant coagulation disorders (coagulopathy) associated with increased mortality. Several coagulation functions including prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), International normalized ratio (INR), D-Dimer and fibrinogen are important predictors of COVID-19 patients with severe symptoms or critical conditions. Based on the literature search, in Indonesia currently there is still limited research on the direct relationship between inflammatory marker parameters and coagulation function in Covid-19 patients. Based on the above, the researchers were interested in seeing correlation between inflammatory markers (NLR, CRP, Ferritin and Procalcitonin) with coagulation function (PT, aPTT, INR, D-Dimer and Fibrinogen).

Method: This retrospective study used a cross-sectional method using secondary data from Patient Medical Records at Dr. Hospital. Wahidin Sudirohusodo Makassar by means of Simple Random Sampling. Data analysis with SPSS version 25. Spearman and Mann Whitney Statistical Test. R values <0.30 (low correlation), 0.3-0.6 (medium correlation) and >0.6 (high correlation).

Result: A total of 169 subjects (82 men [48.5%] and 87 women [51.5%] aged 19-90 years (50.5±14.9 years)), Covid 19 subjects with moderate symptoms 116 [68.6 %] and severe symptoms 53 [31.4%]. Subjects without comorbid 64 [37.9%] and with comorbid 105 [62.1%], the most comorbid was HT as many as 68 [40,2]. In moderate symptoms, inflammatory markers related to coagulation function were NLR to PT [r=0,204], INR [r=0,235] and D-Dimer [0,200]; CRP against PT[r=0,341], INR [r=0,317], D-Dimer [r=0,366] and Fibrinogen [r=0,220]; Procalcitonin against PT [r=0,251], APTT [r=0,206] and INR [r=0,278]; Ferritin against PT [r=0,235], INR [r=0,223] and D-Dimer [r=0,349]. In severe symptoms, namely procalcitonin against D-Dimer [r=0,312] with p value <0,05.

Conclusion: There is correlation between inflammatory markers and coagulation function in COVID-19 patients.

Key Words: COVID-19, Correlation, Inflammation Markers, Coagulation Function.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 LATAR BELAKANG

Wabah *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) yang terjadi di Wuhan, China sejak Desember 2019, telah menyebar ke seluruh dunia. Pada 11 Februari 2020, *Coronavirus Study Group* (CSG) dari *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) secara resmi menamai novel coronavirus yang menyebabkan epidemi COVID-19 ini sebagai *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2).¹ Pada tanggal 31 Desember 2019, WHO *China Country Office* melaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Pada tanggal 7 Januari 2020, China mengidentifikasi kasus tersebut sebagai coronavirus jenis baru. 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.² Sampai dengan tanggal 5 April, terdapat 1.267.174 kasus COVID-19 di seluruh dunia, di mana 68.931 pasien telah meninggal dunia, dengan angka kematian sekitar 5,44%. Indonesia melaporkan kasus pertama pada tanggal 2 Maret 2020. Kasus meningkat dan menyebar dengan cepat di seluruh wilayah Indonesia. Sampai dengan tanggal 9 Juli 2020 Kementerian Kesehatan melaporkan 70.736 kasus konfirmasi COVID-19 dengan 3.417 kasus meninggal (CFR 4,8%).^{1,2}

Penderita penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) menunjukkan tingkat keparahan yang beragam, sekitar 80% bersifat asimtomatik atau hanya gejala

ringan, tetapi sekitar 10% berkembang menjadi gejala yang parah seperti infeksi pernapasan berat dan berkembang menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), *multiple organ failure* (MOF) dan kematian.^{3,4} Faktor-faktor yang memicu keparahan penyakit pada individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 belum sepenuhnya dipahami, pada penelitian yang dilakukan oleh Merat, dkk dikatakan tampaknya tidak semata-mata terkait dengan *viral load* namun respon inflamasi yang berlebihan terhadap SARS-CoV-2 dianggap sebagai penyebab utama tingkat keparahan penyakit dan kematian pada pasien dengan COVID-19. Tingkat penanda inflamasi yang lebih tinggi dalam darah termasuk *C-reactive protein* (CRP), *Neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR), *Procalcitonin* (PCT), ferritin dan peningkatan kadar serum dari beberapa sitokin inflamasi dan kemokin, telah dikaitkan dengan keparahan penyakit dan kematian.⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Levi, dkk menyatakan bahwa pada pasien COVID-19 walaupun didominasi oleh manifestasi respiratorik, bukti terkini menunjukkan bahwa pasien COVID-19 berat seringkali mengalami gangguan koagulasi (koagulopati) yang mirip dengan koagulopati sistemik lain terkait infeksi berat, seperti *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dan trombosis mikroangiopati. Hal ini berhubungan dengan peningkatan mortalitas yang signifikan.⁶ Hiperinflamasi yang terjadi pada COVID-19 menyebabkan peningkatan aktivasi kaskade koagulasi dan produksi trombin berlebihan. Gangguan koagulasi pada COVID-19 menyebabkan keadaan protrombotik yang meningkatkan risiko terjadinya trombosis dan tromboemboli vena maupun arteri.^{6,7}

Para peneliti saat ini percaya bahwa peristiwa yang memicu proses inflamasi dan trombosis berasal dari alveoli paru, yang merupakan tempat SARS-CoV-2

memasuki epitel alveolar melalui reseptor *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-2*.⁸ Agresi SARS-CoV-2 di paru-paru menyebabkan gangguan sel epitel dan endotel alveolus, Bersama dengan infiltrasi sel-sel inflamasi menyebabkan munculnya sitokin-sitokin proinflamasi (*Interleukin (IL)-1*), *IL-6*, dan *Tumor Necrosis Factor (TNF)- α* , dan lainnya).⁹

Pada tinjauan pustaka yang dilakukan oleh Willim AH, dkk., menyimpulkan bahwa COVID-19 dapat memicu terjadinya badai sitokin dan hiperinflamasi sistemik yang menyebabkan terjadinya peningkatan aktivasi koagulasi dan mengakibatkan hiperkoagulasi.¹⁰

Penelitian yang mengetahui terkait hubungan secara langsung antara biomarker inflamasi dengan hiperkoagabilitas masih terbatas. Kebanyakan penelitian mengaitkan langsung penanda inflamasi dan faal koagulasi terhadap severitas dan mortalitas. Penelitian di India oleh Punjani, dkk mengkorelasikan beberapa kadar penanda inflamasi yaitu PCT, CRP, *IL-6*, *NLR*, dan ferritin dengan faal koagulasi berupa *D-Dimer*, fibrinogen, dan waktu trombin. Hasil penelitian tersebut mendapatkan hasil korelasi yang signifikan antara penanda inflamasi tersebut terutama *IL-6* dengan gangguan faal koagulasi terutama berkaitan dengan severitas penyakit, CRP dan Prokalsitonin terhadap mortalitas.¹¹

Pada penelitian Zhao, dkk mendapatkan beberapa faal koagulasi termasuk *D-Dimer*, *prothrombin time (PT)*, *activated partial thromboplastin time (aPTT)*, *International normalized ratio (INR)*, *platelet count*, *von Willebrand factor (vWF)*, fibrinogen, *fibrin degradation products (FDP)*, *thrombin-antithrombin (TAT)*, *antithrombin (AT)* dan *thromboelastography (TEG)* telah didokumentasikan menjadi prediktor penting pada pasien COVID-19 dengan kondisi kritis.^{3,8,12,13}

Laporan yang sama pada penelitian yang dilakukan oleh Biswas, dkk mendapatkan bahwa pasien yang terinfeksi COVID-19 dan berkembang menjadi penyakit parah, biasanya ditunjukkan dengan aPTT, PT, D-Dimer dan FDP yang lebih tinggi, peningkatan TAT kompleks dan penurunan AT dalam sampel plasma.³

Berdasarkan penelusuran Pustaka, Di Indonesia saat ini masih terbatas penelitian mengenai hubungan langsung antara parameter penanda inflamasi dan faal koagulasi pada pasien Covid-19. Berdasarkan hal tersebut di atas peneliti tertarik untuk melihat hubungan antara penanda inflamasi (NLR, CRP, Ferritin dan Prokalsitonin) dengan faal koagulasi (PT, aPTT, INR, D-Dimer dan Fibrinogen).

I.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka rumusan masalah yang dapat dikemukakan pada penelitian ini sebagai berikut:

Bagaimana hubungan penanda inflamasi (NLR, CRP, Ferritin dan Prokalsitonin) dengan faal koagulasi (PT, aPTT, INR, D-Dimer dan Fibrinogen) pada pasien COVID-19.

I.3 TUJUAN PENELITIAN

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan penanda inflamasi (NLR, CRP, Ferritin dan Prokalsitonin) dengan faal koagulasi (PT, aPTT, INR, D-Dimer dan Fibrinogen) pada pasien COVID-19.

I.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Mengetahui gambaran penanda inflamasi (NLR, CRP, Ferritin dan Prokalsitonin) pada pasien infeksi COVID-19 yang dirawat inap di RSWS.
- Mengetahui gambaran faal koagulasi (PT, aPTT, INR, D-Dimer dan Fibrinogen) pada pasien COVID-19 di RSWS
- Mengetahui hubungan antara penanda inflamasi (NLR, CRP, Ferritin dan Prokalsitonin) dengan faal koagulasi (PT, aPTT, INR, D-Dimer dan Fibrinogen) pada pasien COVID-19 di RSWS.

I.4 MANFAAT PENELITIAN

I.4.1 Manfaat Akademik

- Dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan penanda inflamasi (NLR, CRP, Ferritin dan Prokalsitonin) dengan faal koagulasi (PT, aPTT, INR, D-Dimer dan Fibrinogen) pada pasien COVID-19.
- Dapat menjadi sumber data untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait hubungan penanda inflamasi dengan faal koagulasi pada pasien COVID-19.

I.4.2 Manfaat Klinis

Setelah mengetahui hubungan antara penanda inflamasi dengan faal koagulasi pada pasien COVID-19, maka diharapkan dapat digunakan untuk:

- Sebagai data pendukung kejadian peningkatan penanda inflamasi pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit.

- Sebagai data pendukung kejadian gangguan faal koagulasi pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit.
- Sebagai Parameter prognostik dalam merawat pasien COVID-19.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 DEFINISI dan EPIDEMIOLOGI COVID-19

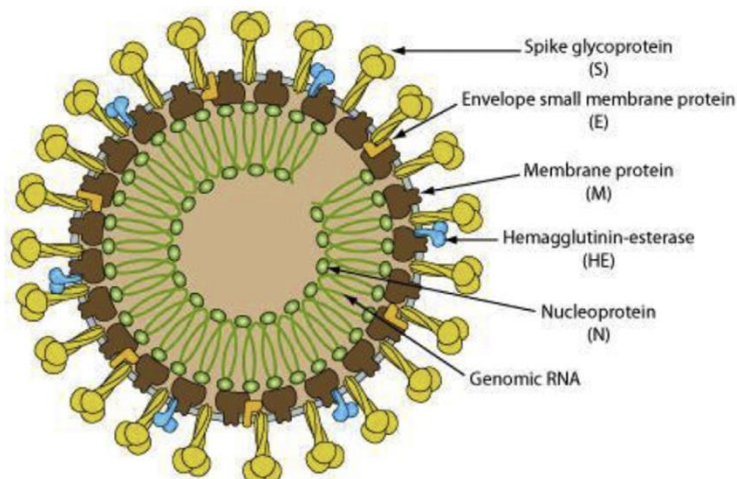
COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 merupakan coronavirus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Setidaknya ada dua jenis *coronavirus* yang sudah diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Tanda dan gejala umum infeksi COVID-19 antara lain gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk dan sesak napas. Masa inkubasi rata-rata 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Pada kasus COVID-19 yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian.²

Ini adalah pneumonia coronavirus ketiga dalam 20 tahun terakhir di seluruh dunia. Pada November 2002, betacoronavirus novel yang disebut *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) muncul di Guangdong, Cina, dan mengakibatkan lebih dari 8000 infeksi dan 774 kematian di 37 negara. Pada tahun 2012, virus corona sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS-CoV), yang pertama kali terdeteksi di Arab Saudi, menyerang 2.494 orang dan menyebabkan 858 kematian.¹⁴

II.2 ETIOLOGI COVID-19

Coronavirus (CoV) yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus betacoronavirus, umumnya berbentuk seperti bola dengan beberapa pleomorfik, dan berdiameter 60-140 nm. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan coronavirus yang menyebabkan wabah SARS pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) memberikan nama penyebab COVID-19 sebagai SARS-CoV-2.² *Coronaviruses* (CoV) adalah virus yang diselimuti dengan satu genom RNA untai positif (panjang ~26–32 kb). Mereka termasuk dalam subfamili *Orthocoronavirinae* di bawah keluarga *Coronaviridae*, dan diklasifikasikan menjadi empat genus: *Alphacoronaviruses* (a), *Betacoronaviruses* (b), *Gammacoronaviruses* (g), dan *Deltacoronaviruses* (d).¹⁵

Bentukan bola tersebut memiliki proyeksi glikoprotein berbentuk tongkat. Beberapa virus corona juga mengandung *Hemagglutinin-esterase* protein (HE) seperti yang terlihat pada gambar 1.¹⁶



Gambar 2.1. Skema Coronavirus.¹⁶

Genom virus biasanya mengkode empat protein struktural, antara lain, S (*spike glycoprotein*), E (*envelope small membrane protein*), M (*membrane protein*), dan N (*nuclei protein*).^{14,17}

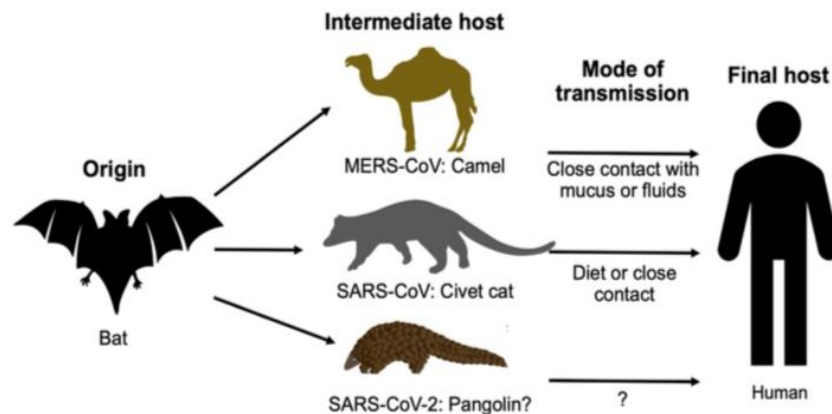
Empat virus corona manusia (HCoV 229E, NL63, OC43, dan HKU1) telah endemik secara global dan hanya mengakibatkan infeksi saluran pernapasan bagian atas pada orang dewasa. SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2 adalah jenis yang paling berat yang dapat menyebabkan infeksi saluran pernapasan bawah dan ARDS, yang dapat menyebabkan kematian pasien.^{14,18}

II.3 PENULARAN COVID-19

Saat ini, penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran menjadi lebih agresif. Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin. Selain itu, telah diteliti bahwa SARS-CoV-2 dapat hidup pada aerosol (yang dihasilkan melalui nebulizer) selama setidaknya 3 jam.¹⁹

Masa inkubasi COVID-19 rata-rata 5-6 hari, dan dapat mencapai 14 hari. Risiko penularan tertinggi diperoleh di hari-hari pertama penyakit yang disebabkan oleh konsentrasi virus pada sekret yang tinggi. Orang yang terinfeksi dapat langsung menularkan sampai dengan 48 jam sebelum onset gejala (presimptomatik) dan sampai dengan 14 hari setelah onset gejala. Beberapa transmisi penularan SARS-CoV-2 antara lain: (1) Transmisi *droplet*: droplet yang dihasilkan oleh pasien COVID-19 yang sementara tinggal di udara dalam radius 4 m, melalui batuk, bersin, berbicara, dan sebagainya. Ini bisa menyebabkan infeksi pada orang yang rentan, setelah terhirup. (2) Transmisi kontak: *Droplet* yang mengandung SARS-CoV-2 mengendap di permukaan benda. Setelah tangan orang yang rentan

terkontaminasi oleh kontak, mereka kemudian dapat dipindahkan ke selaput lendir rongga mulut, rongga hidung, mata, dan sebagainya, dan menyebabkan infeksi. (3) Penularan *fecal-oral*: di beberapa lokasi, SARS-CoV-2 telah terdeteksi di kerongkongan, saluran gastrointestinal, dan feses pasien yang terkonfirmasi, menunjukkan bahwa virus dapat bereplikasi dan bertahan pada saluran pencernaan dan menunjukkan kemungkinan risiko penularan *fecal-oral*. (4) Penularan dari ibu ke anak: SARS-CoV dan MERS-CoV dapat menyebabkan komplikasi serius selama kehamilan, dan patogenisitas serupa serta tingkat homologi urutan yang tinggi antara SARS-CoV-2, SARS-CoV, dan MERS-CoV menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 juga dapat menyebabkan komplikasi ibu dan / atau perinatal yang berat.^{2,17,19,20}



Gambar 2.2. Asal dan host perantara SARS-CoV-2, SARS-CoV, dan MERS-CoV.²¹

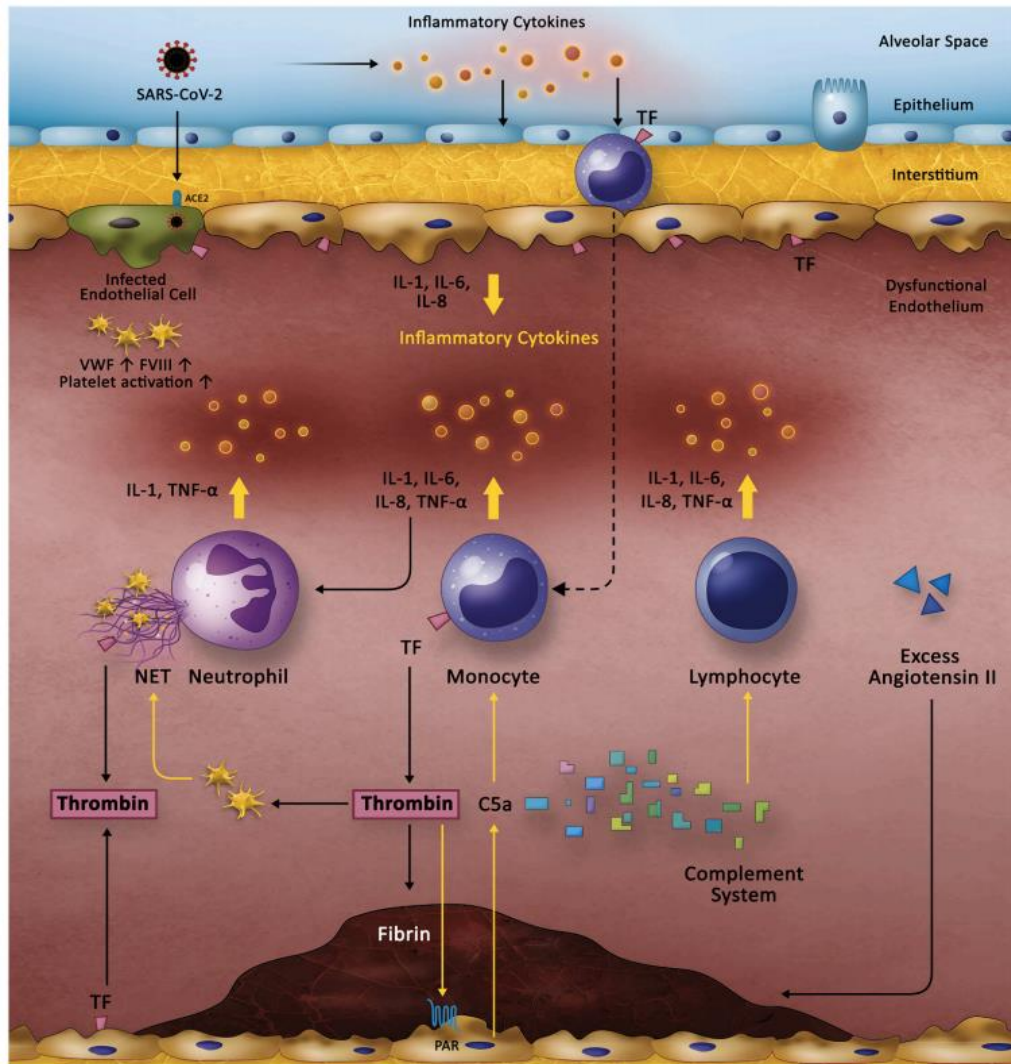
II.4 PATOFISIOLOGI COVID-19

Patofisiologi SARS-CoV-2 yang memediasi komplikasi vaskular adalah mirip dengan pneumonia berat yang disebabkan oleh virus atau bakteri lain. Tetapi mekanisme molekuler rinci dari hiperkoagulasi yang dimediasi SARS-CoV-2

masih sangat tidak jelas. Catanzaro dkk berpendapat bahwa SARS-CoV-2 dapat menurunkan regulasi ekspresi ACE-2, sehingga mengatur produksi secara berlebih dari angiotensin II dan peningkatan IL-6 secara bersamaan.³ ACE-2 diekspresikan secara luas, termasuk pada pneumosit alveolar paru, serta sel-sel endotel, jantung, dan ginjal. Peningkatan retensi angiotensin II menyebabkan aktivasi endotel dan inflamasi. Beberapa faktor termasuk aktivasi endotel, infiltrasi monosit, aktivasi komplemen, peningkatan sitokin plasma dapat berkontribusi terhadap infeksi virus yang memediasi aktivasi koagulasi sistemik.^{3,4}

Agresi paru-paru oleh SARS-CoV-2 menyebabkan gangguan sel epitel dan sel endotel bersama-sama dengan infiltrasi sel inflamasi alveolar yang mengarah ke peningkatan sitokin proinflamasi sebagai respon awal. Pada pasien COVID-19 yang berat, respons imun ini dapat berlebihan dan menyebabkan badai sitokin sistemik yang mencetuskan terjadinya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS).^{4,9}

Respon inflamasi sistemik berlebihan dapat menyebabkan terjadinya jejas endotel (endoteliopati) sistemik dan keadaan hiperkoagulasi yang meningkatkan risiko terjadinya makrotrombosis dan mikrotrombosis sistemik. Manifestasi makrotrombosis dapat berupa tromboemboli vena (misalnya trombosis vena dalam dan emboli paru) atau tromboemboli arteri (misalnya stroke). Mikrotrombosis berperan dalam proses terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ.^{8,9}



Gambar 2.3. Patofisiologi Koagulopati pada COVID-19.⁸

II.4.1 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). Sitokin pro-

inflamasi menginduksi akumulasi monosit / makrofag dan neutrofil yang tidak terkontrol di lokasi infeksi. Sel-sel ini kemudian menghasilkan zat beracun seperti *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan kematian sel dan kerusakan jaringan.²²

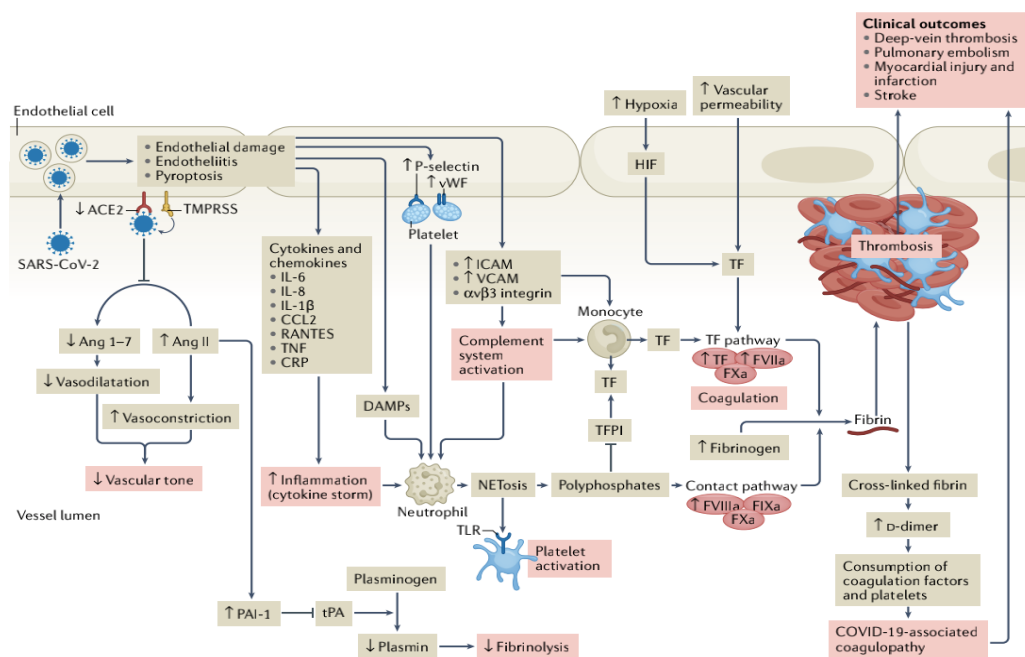
COVID-19 menyebabkan respons inflamasi parah yang berasal dari alveoli. Pelepasan sitokin inflamasi menyebabkan aktivasi sel epitel, monosit, dan makrofag. Infeksi langsung sel endotel melalui reseptor ACE2 juga menyebabkan aktivasi dan disfungsi endotel, ekspresi TF, dan aktivasi trombosit dan peningkatan kadar vWF dan FVIII, yang semuanya berkontribusi pada generasi trombin dan pembentukan gumpalan fibrin. Trombin, pada gilirannya, menyebabkan peradangan melalui effect pada trombosit yang mempromosikan pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs) dalam neutrofil. Ini juga mengaktifkan endotelium melalui *protease activated receptor* (PAR), yang mengarah pada pelepasan C5A yang selanjutnya mengaktifkan monosit.²²

II.4.2 Patofisiologi COVID-19 berhubungan dengan Koagulopati

Rangsangan proinflamasi yang bersirkulasi, seperti virus *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) dan sitokin memicu aktivasi monosit darah, yang merespon dengan menginduksi ekspresi membran faktor jaringan. Sel endotel diaktifkan oleh sitokin dan partikel virus dan menghasilkan *monocyte chemoattractants* (MC) dan molekul adhesi. Kerusakan endotel yang diinduksi oleh virus juga dapat mengekspos *tissue factor* (TF) pada sel endotel. Monosit yang teraktivasi direkrut ke sel endotel. TF yang diekspresikan oleh monosit teraktivasi, *monocyte-derived microvesicles*, dan sel endotel mengaktifkan jalur koagulasi ekstrinsik, menyebabkan deposisi fibrin

dan pembekuan darah. Neutrofil direkrut oleh sel endotel yang teraktivasi dan melepaskan NETs, yang mengaktifkan jalur kontak koagulasi dan mengikat serta mengaktifkan platelet untuk memperkuat pembekuan darah. Endogen utama jalur antikoagulan, yang meliputi *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), antitrombin dan protein C, berkurang lebih lanjut, mendukung aktivasi koagulasi.⁵

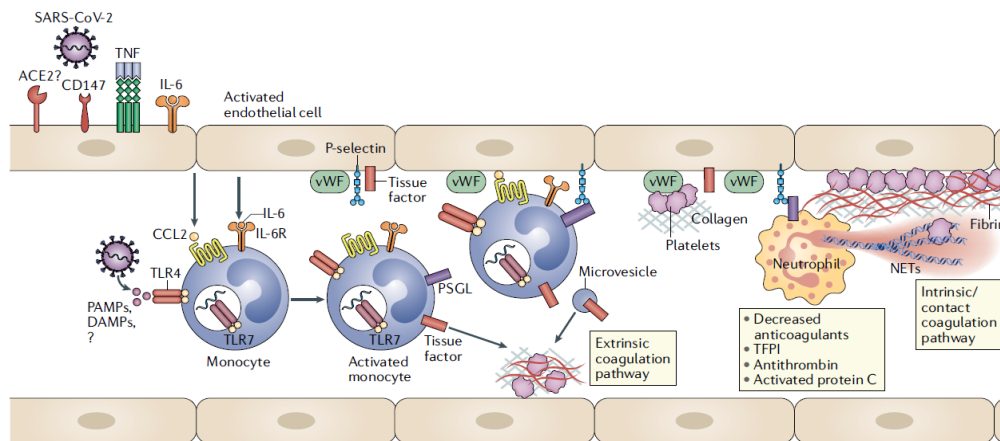
Beberapa mekanisme kemungkinan berkontribusi pada hiperaktivasi *monocyte-derived macrophages* (MDM) yang terlihat pada pasien COVID-19. Produksi tertunda interferon tipe I yang mengarah pada peningkatan efek sitopatik dan peningkatan penginderaan terhadap ancaman mikroba sehingga mendorong meningkatnya pelepasan MC oleh sel epitel alveolar (dan kemungkinan juga oleh makrofag dan sel stroma), yang mengarah pada perekrutan monosit darah ke paru-paru secara berkelanjutan. Monosit berdiferensiasi menjadi makrofag proinflamasi melalui aktivasi janus kinase (JAK)-*signal transducer and activator of transcription* (STAT).⁵



Gambar 2.4 Patofisiologi COVID-19 yang berhubungan dengan koagulopati.²³

II.4.2.1 Efek pada Endotelium

SARS-CoV-2 mengikat protein ACE2 transmembran untuk memasuki pneumosit tipe II, makrofag, dan jenis sel lainnya. Proses ini membutuhkan pelapis dasar dari protein S virus oleh *transmembrane protease serine 2*. Karena tropisme dari SARS-CoV-2 hingga pneumosit tipe II, SARS-CoV-2 dapat berinteraksi dengan mikrovaskulatur paru yang luas. Selanjutnya, SARS-CoV-2 dapat menginfeksi *pericytes* dan sel perivaskular yang ada di permukaan *abluminal microvessels*, di mana mereka berada tertanam di membran basal. Fenomena ini terjadi terutama di jaringan alveolar paru, tetapi juga telah didapat dalam glomerulus loop kapiler, kapiler usus halus, dan miokardiosit.²⁴



Gambar 2.5 Kontribusi monosit yang hiperaktif terhadap koagulasi pada COVID-19.⁵

Di endotel, pada persimpangan celah terdapat portal komunikasi langsung antara sel endotel dan *pericytes* untuk mempromosikan pensinyalan autokrin dan parakrin dan menjaga integritas vaskular. *Pericytes* dikenal karena peran pentingnya dalam homeostasis vaskular dan regulasi proses inflamasi. Oleh karena itu, kelainan atau degenerasi dalam *pericytes* dapat menyebabkan cedera jaringan

yang dapat berujung pada kerusakan organ. Pada manusia, ekspresi berlimpah reseptor ACE2 pada sel endotel meningkatkan kerentanannya terhadap pengikatan SARS-CoV-2, fusi membran, dan masuknya virus, menyebabkan infeksi dan mengakibatkan cedera vaskular, disfungsi, dan endotelitis.²⁴

Rangsangan pro-inflamasi yang beredar disirkulasi, seperti PAMPs, DAMPs dan sitokin memicu aktivasi monosit darah, yang merespon dengan menginduksi ekspresi faktor membran jaringan. Sel endotel diaktifkan oleh sitokin dan partikel virus dan menghasilkan MC dan molekul adhesi. Kerusakan endotel yang disebabkan oleh virus juga dapat mengekspos faktor jaringan pada sel endotel. Monosit yang diaktifkan kemudian direkrut ke sel endotel. Faktor jaringan yang diekspresikan oleh monosit teraktivasi, mikrovessel turunan monosit, dan sel endotel mengaktifkan jalur koagulasi, yang mengarah ke deposisi fibrin dan pembekuan darah. Neutrofil direkrut oleh sel endotel yang diaktifkan dan melepaskan *neutrophil extracellular traps* (NETs), yang mengaktifkan jalur kontak koagulasi dan mengikat serta mengaktifkan trombosit untuk memperkuat pembekuan darah.^{5,23}

II.4.2.2 COVID-19 dan Jalur Koagulasi Ekstrinsik dan Intrinsik

Biswas, dkk melaporkan pada penelitiannya bahwa respon imun terhadap mikroorganisme mengaktifkan jalur koagulasi ekstrinsik, yang penting untuk pertahanan tubuh tetapi juga bertanggung jawab atas kegagalan multi-organ. Pada kondisi fisiologis normal, *tissue factor* (TF) berada di dalam sel endotel. Namun, selama trauma, cedera jaringan atau peradangan, TF terpapar ke permukaan luar dan bersentuhan dengan faktor koagulasi VII, dengan demikian mengaktifkan jalur

koagulasi ekstrinsik. Infiltrasi leukosit dan ekspresi TF dalam monosit inflamasi lebih lanjut akan memperburuk komplikasi trombotik.³

Henry, dkk pada penelitiannya juga menemukan Inflamasi yang terjadi 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, Neutrofil 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 menginaktifkan 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.⁷

II.4.2.3 *Neutrophil Extracellular Trap* (NET) dan Aktivasi Platelet pada COVID-19

Selama dalam kondisi inflamasi, secara meyakinkan menunjukkan bahwa kedua jalur koagulasi baik ekstrinsik (yaitu, faktor jaringan; Jalur koagulasi TF) dan intrinsik (yaitu, FXII) dapat diaktifkan. Jalur ekstrinsik diprakarsai oleh TF, yang dalam keadaan inflamasi diekspresikan oleh sel endotel dan Makrofag (M ϕ) yang diaktifkan. Selanjutnya, neutrofil dapat melepaskan NETs yang mengandung DAMP dan berbagai molekul bioaktif lainnya dalam proses yang disebut NETosis. NETs merangsang jalur intrinsik melalui aktivasi FXII. NETs juga mengaktifkan sel endotel, trombosit dan sistem komplemen, dan mengandung protease yang

menonaktifkan antikoagulan endogen, sehingga menyebarkan keadaan pro-koagulan.⁷

Trombosit memiliki peran dalam koagulasi, tetapi mereka juga menggunakan efek pro-inflammatory. Aktivasi trombosit menyebabkan perubahan bentuk dan pelepasan butiran yang tersimpan. Butiran alfa dari platelet mengandung molekul imunostimulan yang terlibat dalam aktivasi dan perekrutan neutrofil dan M ϕ , termasuk faktor trombosit 4 (CXCL4), protein dasar proplatelet, peptida-2 pengaktif neutrofil-2 (CXCL7) dan faktor turunan sel stroma. Trombosit yang diaktifkan juga merupakan sumber penting dari pro-inflammatory IL-1 β , yang mendasari perannya dalam proses imunotrombotik. P-selectin dari butiran yang disimpan diregulasi pada permukaan trombosit yang diaktifkan, dan ini memfasilitasi interactions dengan neutrofil yang direkrut, sehingga menghasilkan kompleks trombosit-neutrofil. Selain itu, trombosit yang diaktifkan dapat merangsang neutrofil yang direkrut untuk menjalani NETosis, yang pada gilirannya mengaktifkan trombosit, menciptakan loop umpan balik.⁷

II.4.2.4 COVID-19 dan Jalur Fibrinolisis

Fibrinolisis, pembelahan polimer fibrin merupakan salah satu mekanisme penyelamatan untuk memerangi hiper-koagulasi dan deposisi fibrin yang berlebihan. Plasmin, pengatur sentral fibrinolisis juga berperan penting dalam patofisiologi COVID-19 melalui peningkatan virulensi dan infektivitas SARS-CoV-2. Peningkatan kadar D-Dimer pada pasien COVID-19 tidak hanya menunjukkan aktivasi koagulasi, tetapi juga menunjukkan fibrinolisis yang berubah. Fibrinolisis yang berubah ini biasanya disebabkan oleh tissue plasminogen activator (TPA) yang dilepaskan dari sel endotel yang terluka. Penemuan yang

menarik baru-baru ini menunjukkan bahwa *furin-like cleavage site* (682RRAR / S686) terdapat pada *S1/S2 protease cleavage site* dari virus SARS-CoV-2, juga dapat dibelah secara proteolitik dengan konsentrasi plasmin, cathepsin dan elastase yang lebih tinggi. Tidak seperti furin, yang sebagian besar terdapat dalam sitoplasma sel epitel alveolar tipe II, plasminogen dan TPA yang dilepaskan dari sel endotel meningkatkan infektivitas virus.³

II.4.2.5 Toll-like Receptors dan COVID-19

Generasi sitokin proinflamasi dan inflamasi vaskular dimediasi melalui sejumlah *pattern recognition receptors*, yang dikenal sebagai *toll-like receptors* (TLR), *nod-like receptors*. TLR diekspresikan dalam berbagai jenis sel imun alamiah yang berbeda termasuk monosit, makrofag, dan sel dendritik yang hadir di lingkungan mikro alveolar. Makrofag alveolar bersama dengan makrofag pro-inflamasi yang masuk dari sirkulasi memberikan pengawasan imun di paru-paru. Saat memasuki paru-paru, SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel alveolar dan sel endotel mikrovaskuler paru. Infeksi virus dalam sel ini secara langsung atau tidak langsung mengaktifkan TLR.³

Virus RNA dapat secara langsung mengaktifkan TLR dalam sel ini atau serpihan dari sel mati yang terinfeksi dapat mengaktifkan sel imun lain, seperti makrofag alveolar. Makrofag berpartisipasi dalam respons inflamasi COVID-19 dari serapan fagositik partikel virus atau serpihan seluler yang mengandung RNA virus. RNA virus untai tunggal dapat dideteksi oleh TLR7-8 dan untai positif atau struktur sekunder untai ganda mengaktifkan TLR3. Hilir keterikatan TLR, *Bruton's tyrosine kinase* (BTK) bergantung hasil aktivasi NFκB dalam produksi sitokin dan kemokin. Peran TLR2 dan TLR4 menarik dalam konteks ini.³

Secara tradisional TLR2 dan TLR4 mengenali peptidoglikan (PGN) dan lipopolisakarida (LPS) dari bakteri gram positif dan gram negatif. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa *damage associated molecular pattern* (DAMP) seperti *high mobility group box protein* (HMGB1), histon, dan fosfolipid teroksidasi juga dapat mengaktifkan TLR ini. Aktivasi TLR melalui fosfolipid teroksidasi atau DAMP dapat mengaktifkan produksi TNF α , IL6, dan sitokin lain yang bertanggung jawab atas badai sitokin. Menariknya, satu studi interaksi dalam silico berhipotesis bahwa TLR4 mungkin terlibat dalam mengenali pola molekuler dari paku protein virus corona. Namun, studi lebih lanjut akan diperlukan untuk memahami peran TLRs dalam COVID-19.³

II.4.2.6 TLR3 COVID-19 dan Koagulasi

Hipoksemia berat akibat gangguan fungsi paru telah dilaporkan pada kasus COVID-19. Menariknya, kondisi hipoksia juga diketahui dapat mengaktifkan aktivasi TLR3 yang menyebabkan infiltrasi monosit, Ekspresi TF dan hiperkoagulasi. Sebuah studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa demam berdarah yang disebabkan virus juga mengembangkan keadaan prokoagulan karena aktivasi TF melalui TLR3. Hal ini menunjukkan bahwa materi genetik virus dapat mengaktifkan TF dan koagulasi.³

Mekanisme lain yang diperkirakan berhubungan dengan kejadian trombotik pada pasien COVID-19 adalah hipoksemia. Hipoksemia dapat menyebabkan kerusakan endotel dan hiperkoagulabilitas melalui peningkatan viskositas darah dan aktivasi *hypoxemia-inducible factor* (HIF). Hal tersebut meningkatkan risiko emboli paru dan mikrotrombotik pada pembuluh darah kecil paru yang mana sering risiko trombotik yang mana berakibat pada gangguan pertukaran udara di paru.

Keadaan tersebut menyebabkan inflamasi paru baru dan akan memperburuk hiperkoagulabilitas.^{3,25}

II.4.2.7 Aktivasi Komplemen

Sistem komplemen merupakan bagian dari sistem imun non-spesifik yang tersusun atas protein-protein yang bersirkulasi di darah. Melalui 3 jalur aktivasi, yaitu klasik, alternatif, dan lepton, sistem komplemen akan teraktivasi membentuk C3a, C5a, dan *membrane attack complex* (MAC). Protein C3a dan C5a akan memicu terjadinya efek pro-inflamasi, termasuk degranulasi sel mast dan rekrutmen sel-sel neutrofil. Selain itu, kedua protein tersebut memicu keadaan pro-trombotik melalui aktivasi platelet dan ekspresi *von Willebrand factor* (VWF). Protein sistem komplemen lainnya (MASP-1 dan MASP-2) juga berkontribusi terhadap keadaan hiperkoagulabilitas dengan mengubah protrombin menjadi trombin dan fibrinogen menjadi fibrin. Selanjutnya, pengaktifan jalur koagulasi akan mengaktifkan kembali C3 dan C5 yang meningkatkan proses imunotrombotik antara sistem koagulasi dan komplemen.⁷

II.4.2.8 Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)

Renin-angiotensin-aldosteron system (RAAS) diamati dalam patofisiologi COVID19, menurut Zhang, dkk merupakan suatu peristiwa yang terkait dengan promosi kaskade koagulasi dan pembentukan mikrotrombium lebih lanjut. Untuk lebih detailnya, ACE2 (sebagai salah satu anggota penting RAAS) mengubah Angiotensin II menjadi Angiotensin 1-7. Setelah mengikat reseptornya (reseptor Angiotensin II Tipe 1), Angiotensin II dapat menginduksi vasokonstriksi, peradangan, dan bahkan fibrosis. Mengganggu keseimbangan antara kadar

ACE/ACE2 diikuti dengan penurunan aktivasi ACE2 dalam interaksi SARS-CoV2/ACE2 menyebabkan peningkatan konsentrasi of Angiotensin II dalam plasma. Peningkatan Angiotensin II akhirnya menyebabkan vasokonstriksi paru, peradangan, dan kerusakan organ. Selain itu, vasokonstriksi paru yang dimediasi Angiotensin II dapat menginduksi hipoksemia, yang pada gilirannya, merangsang keadaan hiper-koagulasi.^{7,25}

II.5 MANIFESTASI KLINIS dan DERAJAT PENYAKIT

II.5.1 Manifestasi Klinis

Gejala-gejala yang dialami biasanya bersifat ringan dan muncul secara bertahap. 80% pasien terinfeksi oleh SARS-CoV-2 mungkin bersifat asimtomatik (tanpa gejala) atau hanya gejala ringan, sehingga penderita tetap merasa sehat.^{2,4} Gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam, rasa lelah, dan batuk kering. Beberapa pasien mungkin mengalami nyeri, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman atau ruam kulit. Pasien dengan gejala ringan dilaporkan sembuh setelah 1 minggu.²

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 berat, dan 5% kasus akan mengalami kondisi kritis.² Sekitar 10% pasien COVID-19 berkembang menjadi gejala pernapasan berat dan berkembang menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).⁴ Covid-19 juga dapat berkembang menjadi sepsis dan syok septik, 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.² COVID-19 terutama menyebabkan penyakit pernapasan dengan tingkat kematian 11,5-13% pada pasien yang dirawat di rumah sakit.⁴

Meskipun sebagian besar pasien COVID-19 mengalami infeksi saluran pernapasan, sekitar 60-70% pasien rawat inap mengalami kelainan koagulasi seperti trombositopenia, hiperkoagulasi, DIC dan *venous thrombosis* (VT). Pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan yang tinggi telah terbukti mengalami aktivasi koagulasi serta peradangan vaskular yang meluas terkait penyakit, dan otopsi mengungkapkan hampir 58% pasien meninggal karena trombotik vena dan emboli paru.³

Laporan yang muncul menunjukkan bahwa pasien yang terinfeksi COVID-19, yang berkembang menjadi penyakit berat, biasanya ditunjukkan pemanjangan aPTT dan PT, peningkatan nilai D-Dimer dan FDP yang lebih tinggi, peningkatan kompleks TAT dan penurunan AT dalam sampel plasma. Perubahan ini dengan jelas menunjukkan aktivasi koagulasi, peningkatan pembentukan trombin dan konsumsi koagulopati terbukti dalam penurunan mendadak tingkat fibrinogen plasma pada pasien yang tidak dapat bertahan hidup.³

Penelitian lain, yang melibatkan pasien Kaukasia, menunjukkan inflamasi paru-paru difus bersama dengan *pulmonary-specific vasculopathy*. Sebuah penelitian juga melaporkan peningkatan kadar vWF dalam sirkulasi dan peningkatan aktivitas dari vWF dan faktor VIII.³

II.5.2 Derajat Penyakit

Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis.²⁶

1. Tanpa gejala

Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.

2. Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, hilang pembau (anosmia) atau hilang perasa (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan immunocompromised gejala atipikal seperti fatigue, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam.

3. Sedang/Moderat

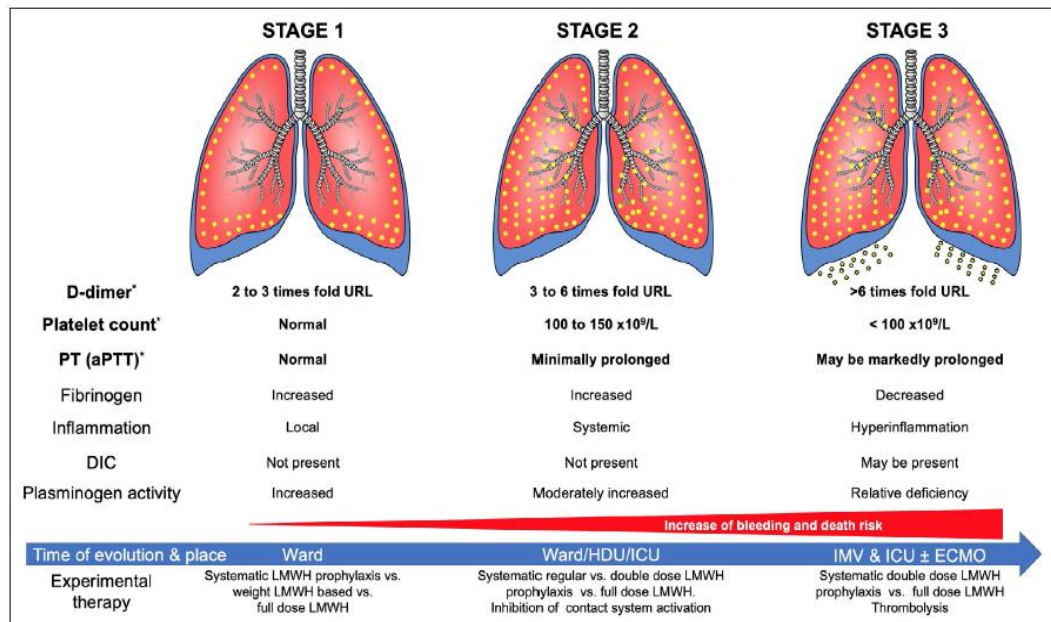
Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO₂ > 93% dengan udara ruangan.

4. Berat /Pneumonia Berat

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distres pernapasan berat, atau SpO₂ < 93% pada udara ruangan.

5. Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis. Saat ini, belum ada konsensus tentang definisi koagulopati COVID-19 atau COVID-19–*associated hemostatic abnormalities* (CAHA). Namun, sekelompok ahli mengusulkan klasifikasi stadium, mengingat paru-paru sebagai episentrum kelainan hemostatik dan menggunakan biomarker diagnostik yang tersedia. Deskripsi lengkap dari 3 stadium CAHA ditunjukkan pada Gambar 2.5.²⁴



Gambar 2.6 Tahapan penyakit COVID-19 terkait kelainan hemostatik.²⁴

Tahap 1 termasuk pasien di rumah atau dirawat di bangsal non-ICU, seringkali dengan gejala ringan. Mikrotrombus paru terlokalisasi di mikrovaskular perifer dan mungkin tidak terdeteksi oleh *computed tomography* (CT). Tahap 2 termasuk pasien yang mungkin berkembang menjadi gejala berat dan mungkin memerlukan dukungan ICU. Pasien-pasien ini mungkin mengalami gangguan ventilasi/perfusi paru-paru yang disebabkan oleh: trombus atau emboli yang terlihat pada CT scan dan mungkin terdapat *deep vein thrombosis* (DVT) asimtomatik atau

simtomatik. Tahap 3 termasuk pasien sakit kritis yang membutuhkan ventilasi mekanik invasif atau oksigenasi membran ekstrakorporeal.²⁴

Pasien-pasien ini mungkin menunjukkan tromboemboli vena dan trombosis ekstrapulmoner yang melibatkan beberapa organ, seperti usus, tungkai, dan sirkulasi koroner atau serebral. Pada stadium lanjut ini, pasien dapat mengalami DIC dengan atau tanpa perdarahan, yang seringkali berakibat fatal. CAHA merupakan entitas klinis yang berbeda dari DIC dan koagulopati lainnya. Pada stadium 1 dan 2 penyakit, fibrinogen biasanya meningkat, dan pasien menunjukkan gangguan protrombotik yang kuat yang ditandai dengan peningkatan D-Dimer yang nyata. Namun, pasien pada stadium 3, yang sakit kritis dan menunjukkan manifestasi trombotik paru dan ekstrapulmonal, dapat berkembang menjadi koagulopati konsumtif dengan perpanjangan waktu protrombin (>50%) dan penurunan jumlah trombosit dan fibrinogen. Selain itu, pasien ini mungkin memerlukan transfusi produk darah dan mungkin mengalami peningkatan kejadian perdarahan.²⁴

Dalam fisiologi paru normal, ruang alveolus paru telah dianggap sebagai lingkungan profibrinolitik. Namun, pada pasien dengan ARDS, sistem fibrinolitik sering ditekan karena peningkatan *plasminogen activator inhibitor I* baik dalam plasma maupun dalam cairan *bronchoalveolar lavage*. Selain itu, plasmin juga memecah banyak protein matriks tetapi, yang lebih penting, *misfolded/necrotic proteins* juga, yang dapat menjadi sangat penting pada pasien dengan COVID-19. Di semua CAHA tahap, peningkatan kadar D-Dimer adalah fitur umum, dan ini menunjukkan bahwa sistem fibrinolitik endogen berfungsi. Namun, pada tahap lanjut (CAHA tahap 3), sistem fibrinolitik mungkin gagal untuk mengatasi sejauh

mana fibrin dan bahan nekrotik perlu dihilangkan. Dengan demikian, beberapa penulis telah mengusulkan istilah yang disebut hipotesis "fibrinolisis konsumtif". Para penulis mengklaim bahwa peningkatan kadar D-Dimer adalah konsekuensi dan bukan penyebab perkembangan penyakit, melainkan kegagalan *host* untuk membersihkan kadar fibrin yang berlebihan dan *misfolded proteins* atau jaringan nekrotik di paru-paru karena penurunan dalam aktivitas plasmin-plasminogen. Namun, data masih terbatas tentang efek COVID-19 pada sistem fibrinolitik untuk mendukung hipotesis ini.²⁴

II.6 PARAMETER LABORATORIUM

II.6.1 Penanda Inflamasi pada COVID-19

Single-center studies menunjukkan bahwa banyak penanda inflamasi meningkat pada pasien di unit perawatan intensif atau pasien dengan penyakit berat relatif terhadap pasien dengan kondisi penyakit ringan. Penanda ini termasuk jumlah leukosit, kadar prokalsitonin (PCT), protein C-reaktif (CRP), interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-10 (IL-10). Sebuah meta-analisis juga menyatakan pasien dengan peningkatan PCT hampir 5 kali lipat cenderung mengalami infeksi berat. Meski beberapa penelitian menunjukkan penyakit berat terkait dengan peningkatan jumlah sel darah putih, CRP, PCT, dan IL-6, hasil dari studi ini tidak seluruhnya konsisten. Sejauh ini, tidak jelas apakah penanda inflamasi secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan COVID-19 berat daripada pada pasien penderita penyakit ringan. Oleh karena itu, untuk mendapatkan gambaran yang lebih jelas tentang hubungan potensial antara penanda inflamasi dan COVID-19 berat, Ji dkk melakukan meta-analisis terhadap literatur yang relevan. Hasil dapat memberikan

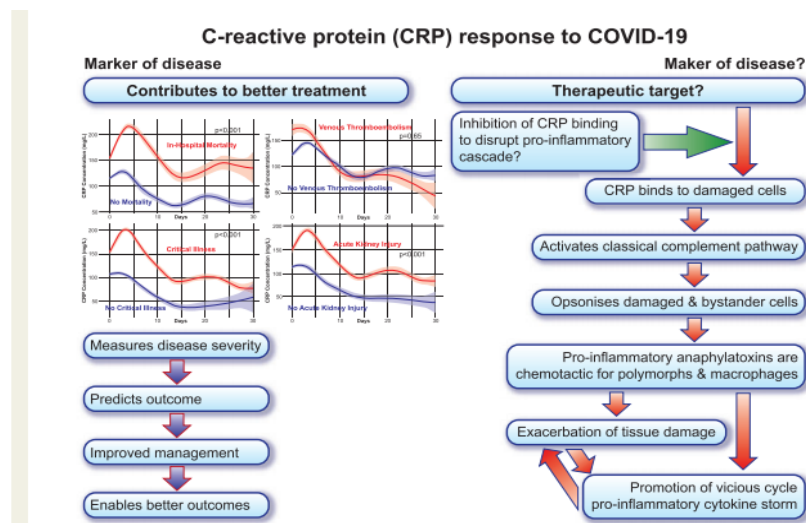
dasar untuk mendeteksi atau bahkan memprediksi perkembangan penyakit dengan cukup cepat untuk meningkatkan prognosis.²⁷

Lima puluh enam penelitian yang melibatkan 8719 pasien COVID-19 diidentifikasi. Meta-analisis menunjukkan pasien dengan penyakit berat menunjukkan peningkatan jumlah sel darah putih (*weighted mean difference* (WMD): 1,15, 95% CI: 0,78-1,52), protein C-reaktif (WMD: 38,85, 95% CI: 31,19–46,52), prokalsitonin (WMD: 0,08, 95% CI: 0,06–0,11), laju sedimentasi eritrosit (WMD: 10,15, 95% CI: 5,03–15,46), interleukin-6 (WMD: 23,87, 95% CI: 15,95–31,78), dan interleukin-10 (WMD: 2,12, 95% CI: 1,97–2,28). Begitu pula dengan pasien COVID-19 yang meninggal selama masa tindak lanjut menunjukkan tingkat jumlah sel darah putih yang lebih tinggi secara signifikan (WMD: 4,11, 95% CI: 3,25-4,97), C-reaktif protein (WMD: 74,18, 95% CI: 56,63–91,73), prokalsitonin (WMD: 0,26, 95% CI: 0,11–0,42), laju sedimentasi eritrosit (WMD: 10.94, 95% CI: 4.79-17.09), dan interleukin-6 (WMD: 59.88, 95% CI: 19.46–100.30) dibandingkan dengan pasien yang masih hidup.²⁷

II.6.1.1 CRP

Meninjau bidang CRP pada tahun 1981 dan juga pada tahun 2003 saya dapat menunjukkan berbagai aplikasi klinis pengukuran CRP dan untuk berhipotesis tentang peran patofisiologis CRP (Gambar 2.5). Pengukuran klinis kuantitatif sensitif dari CRP memiliki tiga peran yang berbeda: (i) sebagai tes skrining yang sensitif untuk proses inflamasi atau kerusakan jaringan yang aktif; (ii) memantau kegiatan, tingkat, dan respons terhadap pengobatan setiap proses penyakit yang memicu respons fase akut; dan (iii) di antara sejumlah kecil proses penyakit, seperti lupus eritematosus sistemik dan leukemia, itu sendiri merangsang sedikit atau tidak

ada respon fase akut, CRP adalah penanda yang sangat sensitif dan berguna pada infeksi mikroba penyerta. Studi mengenai CRP pada penyakit coronavirus 2019 (COVID19) oleh Smilowitz et al. dalam edisi *European Heart Journal* menggambarkan nilai CRP untuk pemantauan dan prognosis dalam situasi klinis yang paling menantang (Gambar 2.6).²⁸



Gambar 2.7 Respon CRP terhadap COVID-19.²⁸

II.6.1.2 NLR

Penting untuk memprediksi tingkat keparahan COVID-19 selama pandemi. Rasio Limfosit Neutrofil (NLR) dan Jumlah Limfosit Absolut (ALC) adalah dua penanda inflamasi yang mudah, murah, dan cepat, yang berkorelasi positif dengan keparahan COVID-19.¹

Rasio Limfosit Neutrofil (NLR) telah dilaporkan memiliki peran penting dalam penentuan keadaan inflamasi pada pasien. NLR adalah jumlah neutrophil dibagi dengan jumlah limfosit. Pada kondisi stres fisiologis, jumlah neutrophil meningkat, sedangkan jumlah limfosit menurun. NLR menggabungkan dua

perubahan ini, membuatnya lebih sensitif daripada neutrofil atau limfosit itu sendiri. Sebuah penelitian baru-baru ini oleh Yuwei dkk. menunjukkan bahwa pasien dengan COVID-19 berat cenderung memiliki NLR yang lebih tinggi, sehingga menjadikan NLR sebagai prediktor kematian untuk pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.²⁹

Limfosit adalah sel mononuklear yang terdiri dari limfosit- T dan limfosit- B dimana keduanya merupakan respon imun spesifik. Jumlah limfosit telah menjadi penanda yang menarik sejak COVID-19 pertama kali diidentifikasi. Sebuah studi yang dilakukan oleh Ian dkk, yang melakukan analisis pengaruh karakteristik pasien COVID-19 seperti usia dan komorbiditas terhadap jumlah limfosit pada pasien COVID-19 menunjukkan korelasi positif antara limfopenia dan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien yang lebih muda dibandingkan dengan pasien yang lebih tua. Sebuah penelitian oleh Tan et al. juga melaporkan bahwa limfopenia ditemukan pada 51,39% pasien COVID-19. Penurunan jumlah limfosit menyiratkan melemahnya system imun adaptif.²⁹

Neutrofil berperan dalam respon imun alamiah yang mengakibatkan kegagalan organ dan bahkan kematian, sedangkan limfosit memainkan peran utama dalam respon inflamasi. Oleh karena itu, NLR yang tinggi menunjukkan ketidakseimbangan dalam respon inflamasi dan merupakan penanda keparahan penyakit.²⁹

II.6.1.3 Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT) adalah biomarker inflamasi yang meningkat pada infeksi bakteri dan menurun jika merespons terhadap pengobatan antibiotik, PCT memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih besar untuk infeksi bakteri dibanding CRP.³⁰

Dinamika PCT pada pasien COVID-19 konsisten dengan respons terhadap infeksi bakteri sekunder dan tidak konsisten dengan respons inflamasi terhadap COVID-19 saja. Hasil tersebut kontras dengan CRP (yang meningkat dan tidak responsif terhadap antibiotik selama minggu 1), PCT tampaknya menjadi biomarker yang berguna dalam mengidentifikasi pasien COVID-19 dengan infeksi bakteri tambahan, dan mendukung pengobatan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan peningkatan PCT termasuk yang tanpa kultur mikrobiologis positif.³⁰

II.6.1.4 Ferritin

Ferritin serum adalah protein penyimpan besi yang secara luas diukur sebagai indikator status besi, namun juga diketahui sebagai penanda inflamasi. Ferritin serum dapat meningkat signifikan sebagai respons terhadap inflamasi dan berbagai penyakit.³¹ Pada keadaan inflamasi, ferritin berperan memodulasi respons imun melalui induksi sitokin anti inflamasi dan membatasi kerusakan akibat radikal bebas. Selain itu, ferritin juga mungkin berperan sebagai penyebab inflamasi.³²

Mekanisme hubungan hiperferritinemia dan keparahan penyakit pasien COVID-19 masih belum jelas, beberapa kemungkinan untuk fenomena ini: 1) SARS-CoV-2 pada COVID-19 menginduksi produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), dan IL-6 yang dapat meningkatkan sintesis ferritin lebih awal pada inflamasi; 2) kerusakan seluler dari inflamasi dapat mendorong kebocoran ferritin intraseluler, sehingga meningkatkan ferritin serum; 3) pada asidosis, lingkungan mikrovaskular dan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dapat membebaskan besi dari ferritin, dan besi bebas dapat berpartisipasi dalam reaksi Haber-Weiss dan Fenton,

menghasilkan radikal hidroksil, menyebabkan kerusakan sel lebih jauh, dan memperburuk kerusakan jaringan, menyebabkan siklus ganas inflamasi.³¹

II.6.2 Faal Koagulasi pada COVID-19

Beberapa parameter koagulasi termasuk D-Dimer, prothrombin time (PT), vWF, platelet count, dan fibrinogen telah didokumentasikan menjadi prediktor penting pada pasien COVID-19 dengan kondisi kritis. Penelitian baru-baru ini mengungkapkan bahwa biomarker koagulasi spesifik, seperti VWF dan faktor VIII (FVIII), adalah prediktor independen dari peningkatan kebutuhan oksigen pada pasien COVID-19. Juga telah diamati bahwa pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, terutama orang-orang dengan gejala pernapasan atau sistemik yang berat, berada pada peningkatan risiko tromboemboli dan penyimpangan manifestasi perdarahan.¹²

Laporan yang muncul menunjukkan bahwa pasien yang terinfeksi COVID-19, yang berkembang menjadi penyakit berat, biasanya ditunjukkan dengan perpanjangan activated partial thromboplastin time (aPTT), perpanjangan prothrombin time (PT), peningkatan nilai D-Dimer, fibrinogen, antihemophilic factor (AHF) atau faktor VIII (FVIII), vWF, fibrin degradation products (FDP) yang lebih tinggi, dan peningkatan kompleks thrombin-antithrombin (TAT) dan penurunan antithrombin (AT) dan thromboelastography (TEG) dalam sampel plasma. Perubahan tersebut di atas dengan jelas menunjukkan aktivasi koagulasi, peningkatan pembentukan trombin dan konsumtif koagulopati terbukti dalam penurunan mendadak tingkat fibrinogen plasma pada pasien yang tidak dapat bertahan hidup.^{3,8}

II.6.2.1 Prothrombin Time (PT)

PT merupakan salah satu parameter terpenting, PT banyak digunakan untuk menilai fungsi koagulasi. Banyak penelitian telah mengeksplorasi perubahan PT pada pasien dengan COVID-19. Chen dkk. menunjukkan bahwa PT tidak berbeda secara signifikan antara kasus berat dan kasus sedang pada pasien dengan COVID-19. Han dkk. juga melaporkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada PT antara pasien dengan perbedaan tingkat keparahan COVID-19 dan kontrol yang sehat. Namun, lebih banyak penelitian melaporkan bahwa pasien dengan kondisi berat secara signifikan memiliki perpanjangan PT dibandingkan dengan pasien yang tidak berat. Selain itu, dua penelitian tentang COVID-19 menunjukkan bahwa pasien yang meninggal memiliki tingkat PT lebih tinggi dari yang selamat. Penelitian yang dilakukan oleh Luo dkk. juga menemukan bahwa PT secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal daripada yang selamat, sedangkan nilai PT sebagian besar pasien (70/85, 82,35%) berada dalam rentang normal (9 hingga 13 detik) dalam penelitian tersebut.³³

PT mengukur waktu yang diperlukan untuk pembekuan terjadi setelah penambahan sumber: faktor jaringan untuk rekalsifikasi plasma sitrat dalam instrumen laboratorium dan pada titik perangkat perawatan (POC). PT diukur dengan menambahkan tromboplastin (campuran faktor jaringan, kalsium, dan fosfolipid) ke sampel plasma sitrat pasien, dan formasi pembekuan darah ditentukan. Ini juga digunakan sebagai uji skrining untuk mendeteksi kekurangan satu atau lebih faktor koagulasi (fibrinogen dan faktor II, V, VII, dan X).³⁴

II.6.2.2 INR

INR diperkenalkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia untuk mengatasi variabilitas dalam hasil PT karena sensitivitas yang berbeda dari reagen tromboplastin yang diproduksi oleh produsen yang berbeda. INR adalah rasio nilai PT pasien dibagi dengan nilai normal (nilai PT rata-rata geometrik untuk pasien non-antikoagulasi), sebagaimana ditentukan oleh local laboratorium, dinaikkan ke nilai Indeks Sensitivitas Internasional (ISI) (biasanya antara 1.0 dan 2.0) untuk reagen dan sistem analisis yang digunakan: $INR = (PT_{pasien}/PT_{geomean})^{ISI}$. PT/INR digunakan secara luas untuk memantau efek antikoagulan warfarin dan antagonis vitamin K lainnya dan untuk menyesuaikan dosisnya.³⁴

II.6.2.3 Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)

aPTT merupakan tes skrining koagulasi global yang digunakan untuk penilaian status koagulasi pada pasien dengan dugaan defisiensi faktor koagulasi dari jalur intrinsik dan umum dari sistem koagulasi. Tesnya dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk kadar faktor VIII, IX, XI, XII, X, II, dan fibrinogen. aPTT banyak digunakan untuk memantau terapi antikoagulasi dengan heparin kadar rendah (dari 0,1 IU/mL sampai kira-kira 1 IU/mL). Pada populasi normal, aPTT bervariasi, dan variabilitas antarindividu ini tercermin dalam interval referensi yang luas. Interval referensi aPTT juga berbeda antara laboratorium yang menggunakan reagen dengan sensitivitas faktor yang berbeda dan komposisi lipid yang berbeda serta instrumentasi yang berbeda. Reagen aPTT adalah campuran fosfolipid dan aktivator (misalnya, kaolin, silika, atau asam ellagic).³⁴

aPTT secara ekstensif digunakan untuk memantau terapi *unfractionated heparin* (UFH) dan agen antikoagulan lainnya, termasuk inhibitor trombin langsung. Keterbatasan tes ini termasuk variabilitas biologis, ketidakpekaan terhadap beberapa gangguan perdarahan yang penting secara klinis (misalnya, defisiensi faktor XIII, defisiensi α_2 -antiplasmin), variabilitas pada instrumentasi dan reagen, sensitivitas rendah terhadap defisiensi jalur umum (fibrinogen, protrombin), variabilitas karena perubahan fisiologis (misalnya, pada kehamilan, stres fisik, atau trauma), perpanjangan yang tidak relevan secara klinis karena defisiensi faktor tertentu (misalnya, faktor XII [salah satu penyebab paling umum dari perpanjangan aPTT tak terduga], prekallikrein, dan defisiensi kininogen dengan berat molekul tinggi), dan kesalahan preanalitik seperti pengumpulan spesimen yang tidak tepat.³⁴

Tabel 2.1 Merangkum berbagai kondisi yang mungkin ada berdasarkan hasil pengujian PT dan aPTT.³⁴

PT Result	aPTT Result	Examples of Conditions That May Be Present
Prolonged	Normal	<ul style="list-style-type: none"> • Liver disease • Vitamin K deficiency • Decreased or defective factor VII • Chronic, low-grade DIC • Vitamin K antagonist (warfarin) therapy
Normal	Prolonged	<ul style="list-style-type: none"> • Decreased or defective factor VIII, IX, XI, XII, prekallikrein, high-molecular-weight kininogen • Type 3 vWD • Presence of lupus anticoagulant
Prolonged	Prolonged	<ul style="list-style-type: none"> • Decreased or defective fibrinogen, factor II, V, or X • Severe liver disease • Acute DIC
Normal	Normal or slightly prolonged	<ul style="list-style-type: none"> • May indicate normal hemostasis; however, PT and aPTT can be normal in conditions such as mild deficiencies in other factors and in the mild form of vWD • Further testing may be required to diagnose these conditions

II.6.2.4 D-Dimer

Penelitian yang dilakukan oleh Yu dkk. menunjukkan bahwa pasien COVID 19 dengan tingkat D-Dimer yang jauh lebih tinggi, menunjukkan kemungkinan aktivasi yang lebih jelas dari sistem koagulasi. Meskipun tingkat D-Dimer berkorelasi dengan penanda inflamasi dan cenderung menjadi normal pada tahap pemulihan pada sebagian besar pasien, kenaikan anomali mungkin menjadi indikator terapi antikoagulan aktif. D-Dimer meningkat secara signifikan pada pasien dengan COVID-19 dan terkait dengan prognosis. Diketahui bahwa D-Dimer diproduksi selama pemecahan fibrin dan berfungsi sebagai penanda aktivitas fibrinolitik. Hubungan antara sitokin proinflamatory dan penanda aktivasi kaskade koagulasi, termasuk D-Dimer, telah ditunjukkan pada pasien kritis atau pasien dengan sepsis.³⁵

Terdapat bukti bahwa di bawah kondisi inflamasi, keseimbangan hemostatik alveolar bergeser ke arah dominasi aktivitas protrombotik. Selain itu, sitokin pro-inflamasi mungkin terlibat dalam cedera endotel, dan dapat mengaktifkan koagulasi dan menghambat fibrinolisis pada pasien dengan sepsis berat. Namun, satu masalah yang tidak bisa diabaikan adalah pasien dengan COVID-19 memiliki tingkat D-Dimer yang lebih tinggi Ketika tingkat CRP mereka lebih rendah daripada pasien CAP. Ini sangat menunjukkan bahwa ada faktor lain selain peradangan yang bertanggung jawab untuk aktivasi sistem koagulasi pada pasien dengan COVID-19.³⁵

II.6.2.5 Fibrinogen

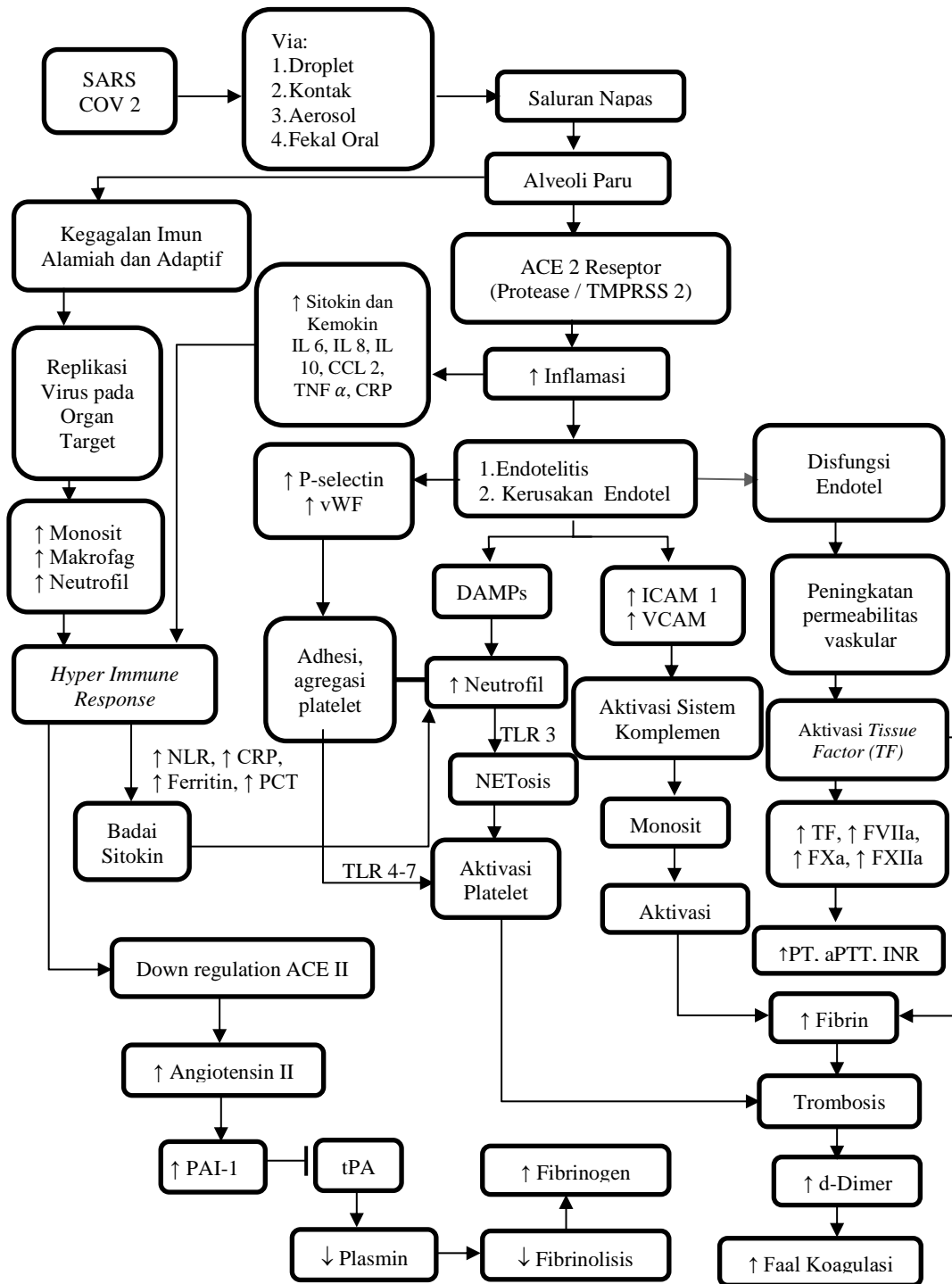
Fibrinogen merupakan salah satu parameter koagulasi yang sering ditemukan meningkat pada pasien COVID-19. Beberapa review sistematis dan meta-analisis menunjukkan bahwa fibrinogen dapat menjadi indikator progresivitas penyakit COVID-19. Fibrinogen ditemukan meningkat pada kelompok pasien COVID-19 derajat berat dibandingkan kelompok derajat ringan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Micco, dkk didapatkan 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%.³⁶

Begitupun juga dengan penelitian kohort retrospektif dengan 1.643 pasien yang dilakukan oleh Long, dkk 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.³⁷

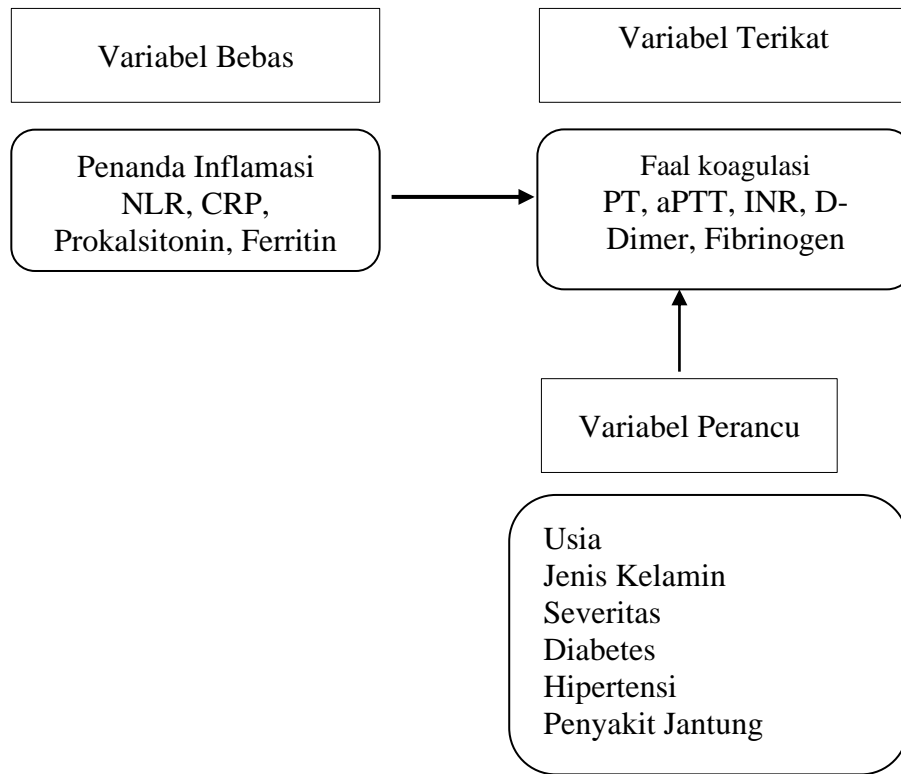
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN HIPOTESIS

III.1 KERANGKA TEORI



III.2 KERANGKA KONSEP



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

III.3 VARIABEL PENELITIAN

Variabel bebas : NLR, CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin

Variabel tergantung : PT, aPTT, INR, D-Dimer, dan Fibrinogen

Variabel perancu : Usia, Jenis Kelamin, Severitas, Diabetes, Hipertensi,
Penyakit Jantung.

III.4 HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah: Terdapat hubungan penanda inflamasi (NLR, CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin) dengan faal koagulasi (PT, aPTT, INR, D-Dimer, dan Fibrinogen) pada pasien COVID 19.