

TESIS

**HUBUNGAN DERAJAT KEPARAHAN TERHADAP KOAGULOPATI DAN
LUARAN PASIEN COVID-19**

***CORRELATION OF COVID-19 SEVERITY WITH COAGULOPATHY AND
PATIENT OUTCOME***



DWI ANGGITA

C185191003

Pembimbing :

Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)

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

DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**HUBUNGAN DERAJAT KEPARAHAN TERHADAP KOAGULOPATI DAN
LUARAN PASIEN COVID-19**

***CORRELATION OF COVID-19 SEVERITY WITH COAGULOPATHY AND
PATIENT OUTCOME***

Tesis

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Pulmonologi

Disusun dan diajukan oleh

**DWI ANGGITA
C185191003**

Kepada :

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN DERAJAT KEPARAHAN TERHADAP KOAGULOPATI
DAN LUARAN PASIEN COVID-19**

Disusun dan diajukan oleh

DWI ANGGITA
Nomor Pokok : C185191003

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 02 Agustus 2023 dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2001

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 19750613 2008 12 1002

**Ketua Program Studi Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi**

Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2001

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dwi Anggita
NIM : C185191003
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Dengan ini menyatakan bahwa tesis dengan judul “Hubungan Derajat Keparahan Terhadap Koagulopati dan Luaran Pasien Covid-19” adalah benar karya saya dengan arahan komisi pembimbing utama (Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K) sebagai pembimbing utama serta Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP sebagai pembimbing pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun ke perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Juli 2023

Yang membuat pernyataan,



Dwi Anggita

NIM: C185191003

ABSTRAK

Nama : Dwi Anggita
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : Hubungan Derajat Keparahan Terhadap Koagulopati dan Luaran Pasien Covid-19

Pendahuluan : Penyebab kematian dan lama rawat pada pasien Covid-19 dikaitkan dengan beratnya derajat keparahan penyakit yang dapat dilihat dari beratnya derajat koagulopati. Mekanisme koagulopati melibatkan proses koagulasi dan kerusakan endotel yang dipicu oleh adanya reaksi inflamasi pada penderita Covid-19 akibat dari pelepasan sitokin proinflamasi yang berlebihan oleh karena infeksi SARS CoV-2.

Metode : penelitian ini merupakan penelitian korelasi yang dilakukan dengan pendekatan kohor retrospektif yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pemerintah Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan melakukan pengumpulan data rekam medis pasien Covid-19 pada bulan Juni 2020 – Juni 2021 dengan menggunakan total sampling yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Hasil dan Diskusi : Pada penelitian ini didapatkan hubungan negatif yang bermakna antara derajat keparahan terhadap kadar trombosit ($p=0.028$) dan hubungan positif yang bermakna antara derajat keparahan terhadap kadar fibrinogen ($p=0.000$), D dimer ($p=0.000$) dan *Prothrombine Time* ($p=0.000$). Selain itu didapatkan pula hubungan bermakna antara derajat keparahan dan kesintasan ($p=0.000$) serta lama rawat ($p=0.000$). Proses inflamasi pada infeksi Covid-19 dapat langsung menyerang sel endotel vaskular yang menyebabkan terjadinya meningginya kadar fibrinogen untuk terjadinya proses fibrinolisis dan menghasilkan D dimer yang memicu teraktivasinya trombosit sehingga menyebabkan terjadinya mekanisme koagulasi. Inflamasi Covid-19 juga mengaktifkan jalur koagulasi ekstrinsik dengan terjadinya perubahan protrombin menjadi trombin. Waktu yang dibutuhkan selama perubahan ini ditandai dengan PT. Sehingga inflamasi yang meningkat seiring beratnya derajat keparahan berhubungan dengan faktor koagulasi dapat mempengaruhi kesintasan ($p=0.000$) dan lama rawat pasien ($p=0.012$). Adanya faktor usia ($p<0.01$) dan komorbid seperti keganasan ($p<0.01$), hipertensi ($p<0.01$), diabetes melitus ($p<0.01$), penyakit jantung ($p<0.01$), dan gagal ginjal ($p<0.01$) berpengaruh pada derajat keparahan serta luaran pasien.

Kesimpulan : Derajat keparahan yang lebih berat didapatkan kadar trombosit yang rendah, kadar fibrinogen dan D Dimer yang tinggi serta PT yang memanjang. Kadar fibrinogen dan D dimer yang tinggi serta PT yang memanjang berhubungan dengan kejadian meninggal, dan D dimer yang tinggi serta PT yang berhubungan dengan lama rawat yang Panjang. Usia diatas 50 tahun dan komorbid seperti keganasan, hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, dan gagal ginjal berhubungan dengan peningkatan derajat keparahan sekaligus kesintasan dan lama rawat pasien Covid-19.

Kata kunci : Covid-19, koagulopati, D-dimer

ABSTRACT

Nama : Dwi Anggita
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : Correlation Of Covid-19 Severity With Coagulopathy And Patient Outcome

Introduction: The causes of death and the length of stay of COVID-19 patients are associated with the severity of the disease, which can be seen from the severity of the coagulopathy. The mechanism of coagulopathy involves the process of coagulation and endothelial damage, which is triggered by an inflammatory reaction in COVID-19 sufferers as a result of excessive retention of proinflammatory cytokines due to SARS CoV-2 infection.

Methods: This study was a correlation study conducted using a retrospective cohort approach carried out at the Wahidin Sudirohusodo Government General Hospital in Makassar by collecting medical data on COVID-19 patients in June 2020–June 2021 using total sampling that met the inclusion and exclusion criteria.

Results and Discussion: This study found a significant negative relationship between the degree of severity and platelet levels ($p = 0.028$) and a significant positive relationship between the degree of severity and levels of fibrinogen ($p = 0.000$), D dimer ($p = 0.000$), and prothrombine time ($p = 0.000$). In addition, they also found a significant relationship between severity and survival ($p = 0.000$) and length of stay ($p = 0.000$). The inflammatory process in COVID-19 infection can directly attack vascular endothelial cells, which causes high levels of fibrinogen to initiate the process of fibrinolysis and produce D dimers, which trigger the activation of platelets, causing a coagulation mechanism to occur. COVID-19 inflammation also activates the extrinsic coagulation pathway by converting prothrombin to thrombin. The time required for this change is indicated by PT. So that inflammation increases with the degree of severity associated with coagulation factors that can affect survival ($p = 0.000$) and length of stay ($p = 0.012$). The presence of age ($p 0.01$) and comorbid factors such as malignancy ($p 0.01$), hypertension ($p 0.01$), diabetes mellitus ($p 0.01$), heart disease ($p 0.01$), and kidney failure ($p 0.01$) had an effect on severity and patient outcome.

Conclusion: Low platelet counts, high fibrinogen and D-dimer concentrations, and prolonged PT are associated with a more severe degree of severity. Mortality is linked to high levels of fibrinogen, D dimers, and extended PT, while protracted hospital admissions are linked to high levels of D dimers and PT. Age over 50 and comorbid conditions like cancer, hypertension, diabetes mellitus, heart disease, and kidney failure are all related to survival and lengths of stay in COVID-19 patients as well as increased severity.

Keyword : *Covid-19, coagulopathy, D-dimer*

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia-Nya, nikmat kesehatan dan kekuatan yang diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**Hubungan Derajat Keparahan Terhadap Koagulopati dan Luaran Pasien Covid-19**” sebagai syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Teriring salam dan shalawat selalu tercurah kepada teladan dan junjungan kita Rasulullah Muhammad SAW, beserta keluarga, sahabat, dan orang-orang yang senantiasa istiqamah mengikuti jalan dakwahnya hingga akhir zaman.

Berbagai hambatan penulis rasakan baik pada saat penelitian maupun pada saat penyusunan tesis ini, namun berkat bantuan dari berbagai pihak sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Karena itu perkenankan penulis dengan tulus menyampaikan rasa terima kasih yang dalam dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Ibunda **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)** selaku ketua komisi penasehat dan Ayahanda **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP** selaku anggota komisi penasehat yang tak pernah lelah meluangkan waktu di sela-sela kesibukannya dan dengan penuh kesabaran memberikan arahan, masukan, motivasi dan dukungan moril sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.

Rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan pula kepada **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, KP, Sp.P(K), Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K), dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K)** atas kesediannya menjadi penguji yang telah banyak memberikan arahan dan masukan yang berharga.

Rasa terima kasih penulis sampaikan pula kepada :

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Pulubuhu, MA** selaku Rektor Universitas Hasanuddin yang dahulu menjabat saat penulis diterima untuk mengikuti program Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin yang beserta stafnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk program Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 di Universitas Hasanuddin.

3. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes Sp.PD, KGH, SP.GK(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran yang memberikan kesempatan dan dukungannya kepada penulis untuk dapat menempuh dan menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 di Fakultas Kedokteran.
4. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D** selaku Kepala Pusat Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin yang dahulu menjabat serta **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN** selaku Kepala Pusat Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin yang saat ini menjabat, yang telah banyak memberikan petunjuk dan arahan kepada penulis selama masa pendidikan.
5. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, KP, Sp.P(K)** selaku ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi yang dahulu menjabat serta **dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D** selaku Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi yang saat ini menjabat, yang telah banyak memberikan dukungan, bimbingan dan petunjuk kepada penulis selama masa pendidikan.
6. **Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, KP, Sp.P(K)** selaku ketua Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi yang dahulu menjabat serta **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)** selaku ketua Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi yang menjabat saat ini, telah memberikan dukungan yang besar dan bimbingan yang tidak terukur banyaknya, serta memberikan arahan kepada penulis selama menjalani kegiatan dalam masa pendidikan.
7. Staf pengajar **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP, Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.PD, KP, Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K), dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp.P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), dr. Sitti Nurisyah, Sp.P(K), dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K), dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed, Sp.P, dr. Sitti Munawwarah Mustari, Sp.P** yang senantiasa memberikan bimbingan tanpa henti dan memberikan dukungan yang sangat besar serta menuntun penulis ke arah yang lebih baik selama penulis menjalani pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.
8. Staf tenaga pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas kakanda **Darmawangsa, Ida Yuri Handayani, S.P., Husain, Rahmat Hidayat S.Kom, serta Almh. Vera Risvani Angelina, SKM** yang telah merelakan waktunya dan memberikan bantuan yang sangat besar terutama

secara administratif kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.

9. Orang tua bapak **dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K), Sp.F**, Ibu **Irianti** dan saudara-saudara saya (**dr. Tirta Swarga, Sp.An, dr. Maya Puspita, Sp.N, dr. Dara Nur Ilmi, dr. Ditia Moeriza, dr. Aswandy Nabhan, dan Zulvicar, S.P**) yang mendukung penulis untuk selalu semangat dalam menyelesaikan sekolah.
10. Suami tercinta **Chandra Irawan Saleh, ST, M.S.M** yang senantiasa mengingatkan tugas yang harus dikerjakan dan sabar dalam mendampingi penulis selama menyelesaikan studi ini.
11. Ananda tercinta **Muhammad Naraya Algiandra dan Nareva Aleeyana Wigiandra** yang selama ini memberikan pengertiannya atas kesibukan yang dialami penulis sebagai Bunda yang tidak dapat memberikan pendampingan secara penuh dalam menjalani pendidikan dasar di sekolah.
12. Teman-teman seangkatan Pneumothorax 2019 (**dr. Fared Rofiansyah Noor, dr. Alfiah, dr. Julinda Tri Jayanti, dr. Siti Ayu Saputri, dr. Nur Zam Zam**) atas kerjasamanya dan senantiasa memberikan semangat selama Pendidikan termasuk selama proses penyelesaian tesis ini.
13. Pimpinan Fakultas Kedokteran UMI, Ayahanda Dekan **Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Sp.PA(K), Ph.D, Sp.F** yang dahulu menjabat, serta **Dr. dr. Nasrudin AM. Sp.OG(K), MARS, M.Sc** yang saat ini menjabat, Ayahanda Wakil Dekan 1 **dr. Syamsu Rijal, M.Kes, Sp.PA**, Ibunda Wakil Dekan 2 **Dr. dr. Ida Royani, M.Kes** yang dahulu menjabat, serta **dr. Shulhana Mokhtar, M.Med.Ed** yang saat ini menjabat, Ayahanda Wakil Dekan 3 **Dr. dr. Armanto Makmun, M.Kes**, serta Ayahanda Wakil Dekan 4 **Dr. dr. Rahmat Faisal Syamsu, M.Kes** yang memeberikan dukungan tanpa henti dan memberikan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan.
14. Rekan-rekan dosen Fakultas Kedokteran UMI (**dr. Edward Pandu Wiriasya, Sp.P(K), dr. Nesyana Nurmadilla, M.Gizi, Dr. dr. Dian Amelia Abdi, Sp.KK, dr. Nurhikmawati, Sp.JP, Dr. dr. Sri Wahyu, M.Kes, dr. Nurfachanti Fattah, M.Kes** serta seluruh dosen yang tidak sempat disebutkan namanya satu per satu) yang selalu memberikan motivasi dan bantuan kepada penulis sehingga studi ini dapat terselesaikan.

15. Sahabatku serta semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan namanya yang telah banyak membantu dalam penulisan selama ini.

Penulis sangat menyadari bahwa apa yang penulis paparkan dalam tesis ini masih sangat jauh dari kesempurnaan, namun demikian penulis berharap agar tesis ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang memerlukannya.

Akhir kata, semoga segala bantuan, dukungan dan do'a yang diberikan kepada penulis dibalas olehNya dengan pahala yang berlipat ganda. Amin.

Puji Syukur kehadiranmu Ya Allah, yang senantiasa memberikan jalan kepada hamba-hambaNya yang senantiasa berusaha.

Wassalamu Alaikum Wr. Wb

Makassar, Juli 2023

Dwi Anggita

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iv
ABSTRAK	v
<i>ABSTRACT</i>	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Corona Virus Disease 19	5
2.2. Koagulopati pada Covid-19	8
2.3. Gejala Covid-19	16
2.4. Kerangka Teori	19
2.5. Kerangka Konsep Penelitian	20
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	21
3.1. Pendekatan dan Jenis Penelitian	21
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.3. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	21
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	22

3.5. Identifikasi Variabel	22
3.6. Definisi Operasional	23
3.7. Alur Penelitian	24
3.8. Prosedur Penelitian	25
3.9. Pengolahan dan Analisis Data	25
3.10. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik	26
BAB 4. HASIL PENELITIAN	27
4.1. Karakteristik Sampel Penelitian	27
4.2. Hubungan Derajat Keparahan dengan Koagulopati	28
4.3. Hubungan Derajat Keparahan dengan Luaran Pasien	29
4.4. Hubungan Koagulopati dengan Luaran Pasien	30
4.5. Hubungan Usia dan Komorbid dengan Derajat Keparahan Penyakit	31
BAB 5. PEMBAHASAN.....	33
5.1. Hubungan Derajat Keparahan dengan Koagulopati	33
5.2. Hubungan Derajat Keparahan dengan Luaran Pasien	37
5.3. Hubungan Koagulopati dan Luaran Pasien	38
5.4. Hubungan Usia dan Komorbid dengan Derajat Keparahan Penyakit	40
BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN.....	42
6.1. Hubungan Derajat Keparahan dengan Koagulopati	42
6.2. Hubungan Derajat Keparahan dengan Luaran Pasien	42
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN 1 : Master Tabel Hasil Penelitian	
LAMPIRAN 2 : Surat Persetujuan Etik Penelitian	
LAMPIRAN 2 : Surat Izin Penelitian	

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Indikator Prognosis Buruk.....	15
Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	27
Tabel 4.2. Hubungan Derajat Keparahan dengan Koagulopati	28
Tabel 4.3. Hubungan Derajat Keparahan dengan Kesintasan	29
Tabel 4.4. Hubungan Derajat Keparahan dengan Lama Rawat	30
Tabel 4.5. Hubungan Koagulopati dengan Kesintasan.....	30
Tabel 4.6. Hubungan Koagulopati dengan Lama Rawat	31
Tabel 4.7. Hubungan Usia dan Komorbid dengan Derajat Keparahan Penyakit dan Luaran Pasien.....	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur virus SARS-CoV-2.....	6
Gambar 2. Patomekanisme Covid-19.....	8
Gambar 3. Infeksi Covid-19 menyebabkan mikrotrombus.....	9
Gambar 4. Aktifasi koagulopati pada Covid-19.....	10
Gambar 5. Mekanisme trombus pada Covid-19.....	12
Gambar 6. Mekanisme kerusakan endotel pada Covid-19.....	13

BAB I

PENDAHULUAN

2.1. LATAR BELAKANG

Desember 2019 di Wuhan, Cina, dihebohkan dengan penyakit saluran pernapasan akut yang menelan banyak korban. Saat itu, Cina menjadi pusat wabah pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya, yang menimbulkan perhatian besar hingga menjadi masalah internasional (1). Setelah dilakukan investigasi oleh *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) setempat, ditemukan penyakit saluran napas ini dikaitkan oleh virus yang berasal dari golongan coronavirus (CoV) (2).

Perkembangan virus baru ini tampaknya telah menyebar dengan cepat secara global. Wabah tersebut dinyatakan oleh *World Health Organization* (WHO) di pertemuan *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) pada akhir Januari 2020, karena telah menyebar ke 18 negara. Pada 11 Februari 2020, WHO, mengumumkan bahwa penyakit yang disebabkan oleh coronavirus baru ini adalah Covid-19, yang merupakan akronim dari *Corona Virus Disease 2019* (2).

World Health Organization (WHO) telah melaporkan angka kejadian Covid-19 didapatkan lebih dari 583 juta kasus yang terkonfirmasi dan lebih dari enam juta kematian pada bulan Agustus 2022. Di Asia Tenggara dilaporkan kasus Covid-19 dengan total jumlah 59 juta kasus, setelah wilayah Eropa (243 juta kasus) dan wilayah Amerika (172 juta kasus). Indonesia sendiri merupakan negara kedua di Asia Tenggara dengan angka kejadian Covid-19 terbanyak setelah India dimana telah dilaporkan ada sekitar enam juta kasus terkonfirmasi dengan 157 ribu kematian (3).

Banyaknya kasus yang terjadi pada petugas kesehatan, menjadi salah satu bukti penyebaran penyakit ini terjadi secara droplet respirasi. Masa inkubasi rata-rata diperkirakan 5,2 hari, dengan variasi gejala yang di antara pasien (4,5). Gejala infeksi termasuk demam, menggigil, batuk, pilek, sakit tenggorokan, kesulitan bernafas, mialgia, mual, muntah, dan diare, ada juga yang tidak bergejala (6–8) tetapi beberapa

pasien mengalami infeksi pernapasan yang serius termasuk, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) atau infeksi sistemik yang menyebabkan kegagalan multiorgan yang menyebabkan kematian (9). Reaksi inflamasi pada penderita melepaskan sitokin proinflamasi yang mengaktifkan sistem koagulasi dan mekanisme pertahanan *host* yang mengarah ke *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Badai sitokin akibat respon inflamasi yang berlebihan juga menyebabkan peningkatan parameter koagulasi dan D-dimer yang disebut dengan *coagulopathy associated Covid-19* (CAC) (9–11).

Beberapa penelitian telah menghubungkan kelainan koagulasi dengan penyakit Covid-19 yang parah (12,13). Dilaporkan pada 343 kasus menunjukkan bahwa kadar D-dimer lebih dari 2,0mg/L dapat memprediksi kematian dengan sensitivitas 92,3% dan spesifisitas 83,3% (14). Dalam sebuah penelitian yang mengevaluasi 449 pasien Covid-19 yang parah, dilaporkan korelasi positif antara mortalitas 28 hari dengan produk degradasi fibrin (FDP), D-dimer dan waktu protrombin (PT), dan korelasi negatif dengan jumlah trombosit (12). Dalam penelitian sebelumnya yang terdiri dari 183 pasien, dilaporkan peningkatan kadar D-dimer dan kadar FDP dan PT yang berkepanjangan dan waktu tromboplastin parsial (aPTTs) teraktivasi pada pasien yang tidak selamat dibandingkan pasien yang selamat (15). D-dimer yang lebih tinggi dan PT berkepanjangan pada pasien di unit perawatan intensif (ICU) pasien dibandingkan dengan pasien non-ICU dalam penelitian terhadap 41 pasien (16). Penelitian pada 5.700 pasien di wilayah New York City didapatkan peningkatan D-dimer (17). Sebuah meta-analisis dari 9 studi yang mencakup 1.779 pasien dengan penyakit parah telah mengidentifikasi jumlah trombosit yang secara signifikan lebih rendah (18). Secara keseluruhan, peningkatan PT, peningkatan kadar D-dimer dan fibrinogen, dan trombositopenia sering dilaporkan pada pasien Covid-19 (19).

Koagulopati terkait Covid-19 berbeda dari DIC yang akibat sepsis. CAC menunjukkan perubahan minimal pada PT, APTT dan jumlah trombosit (20,21), meskipun kadar D-dimer dan fibrinogen tinggi pada tahap awal (10). Peningkatan kadar D-dimer telah terlibat sebagai prediktor prognosis buruk pada pasien Covid-19. Perubahan koagulasi cenderung menunjukkan variabilitas pada orang dari etnis yang berbeda karena risiko trombotik diketahui bergantung pada ras dan etnis (22,23).

Penelitian ini akan membahas hubungan derajat berat Covid-19 terhadap koagulopati di Indonesia, terkhusus di Makassar juga terhadap luaran pasien di rumah sakit.

2.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas didapatkan rumusan dalam penelitian ini adalah bagaimanakah hubungan derajat keparahan terhadap koagulopati dan luaran pasien Covid-19.

2.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan derajat keparahan terhadap koagulopati dan luaran pasien Covid-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui hubungan derajat keparahan terhadap koagulopati pasien Covid-19.
2. Untuk mengetahui hubungan derajat keparahan terhadap luaran pasien Covid-19.
3. Untuk mengetahui hubungan koagulopati dengan luaran pasien Covid-19.
4. Untuk mengetahui hubungan usia dan komorbid pasien dengan derajat keparahan Covid-19.

2.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Bagi Bidang Keilmuan

- a. Memberikan informasi ilmiah dibidang pulmonologi dan kedokteran respirasi.
- b. Memberikan informasi mengenai hubungan derajat keparahan terhadap koagulopati dan luaran pasien Covid-19.

1.4.2 Bagi Penelitian

Penelitian ini dapat dijadikan data epidemiologi mengenai Covid-19 untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

BAB II

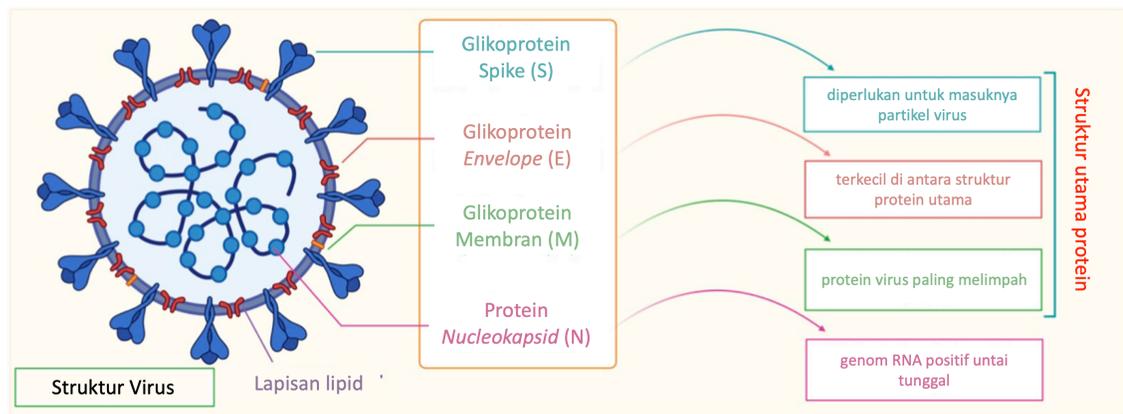
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. CORONAVIRUS DISEASE 19 (COVID-19)

2.1.1. Coronavirus

Coronavirus merupakan subfamily dari Coronaviridae ordo Nidovirales. Struktur tubuh virus ini terdiri dari membran, selubung lapisan lipid, glikoprotein yang menyerupai paku (*spike*), genom RNA positif, dan protein nukleokapsid. Glikoprotein coronavirus dapat berikatan dengan glikoprotein permukaan sel inang secara spesifik untuk memulai terjadinya infeksi. Sampai saat ini terdapat 6 coronavirus yang dapat menginfeksi manusia yaitu: 229E, NL63, OC43, HP, SARS-CoV dan MERS-CoV. Sebagian besar coronavirus menginfeksi hewan dan menjadi pembawa (*carrier*) patogen coronavirus sebelum menginfeksi manusia. Hewan yang paling sering adalah musang, kelelawar dan tikus (24).

Protein S (*spike*) berperan dalam signaling akses ke retikulum endoplasma. Glikoprotein S merupakan protein tipe 1 yang berperan dalam fusi dan perlekatan reseptor terhadap permukaan sel *host*. Pada coronavirus protein S terbagi menjadi 2 polipeptida yaitu S1 dan S2. S1 berperan dalam memperluas ikatan reseptor protein S dan S2 membentuk tangkai dari molekul protein S. Protein M (*membran*) merupakan struktur protein yang paling banyak membentuk virus. Protein E jumlahnya cukup sedikit dalam virus merupakan protein transmembran. Protein E memiliki ektodomain terminal-N dan endodomain terminal-C serta aktivitas kanal ion. Aktivitas kanal ion protein E pada coronavirus dibutuhkan dalam patogenesis virus. Protein N (*nucleocapsid*) dibentuk oleh 2 domain yaitu *N-terminal domain* (NTD) dan *C-terminal domain* (CTD) yang mampu mengikat RNA (25)



Gambar 1. Struktur virus SARS-CoV-2. Dikutip dari (26)

Coronavirus yang terbaru adalah *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) adalah virus yang diisolasi dari sampel saluran napas bawah pasien dengan pneumonia yang menyebabkan penyakit Covid-19. Berdasarkan identifikasi coronavirus dengan menggunakan genom sequencing coronavirus terbaru ini sangat mirip dengan SARS-CoV sehingga digolongkan kedalam genus beta coronavirus. Coronavirus dapat menyebar secara droplet dan fekooral dengan masa inkubasi adalah 3-7 hari (24).

2.1.2. Patomekanisme Covid-19

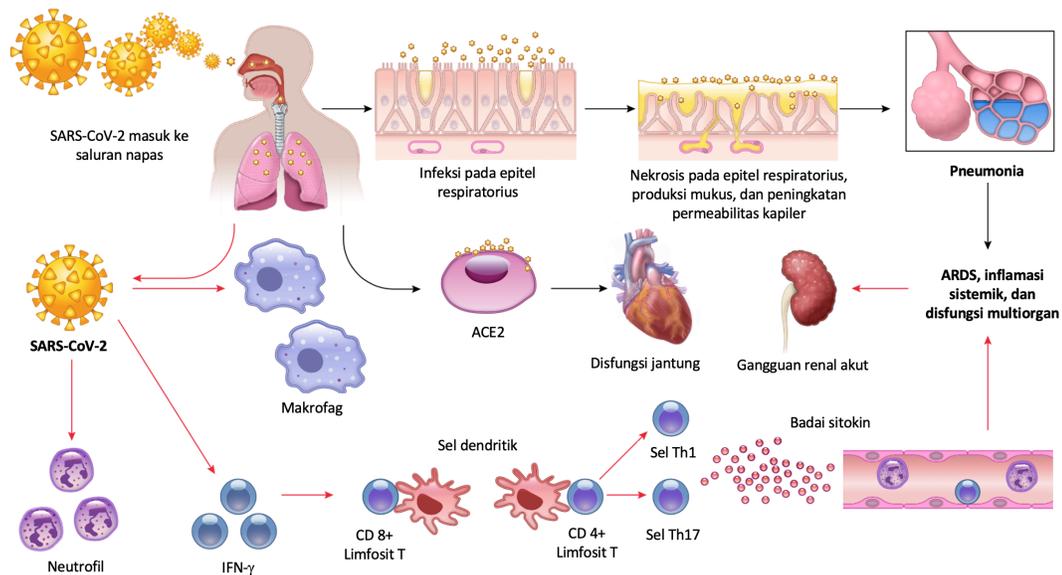
Siklus hidup virus dengan inang terdiri dari 5 langkah berikut: penempelan, penetrasi, biosintesis, pematangan, dan pelepasan. Setelah virus mengikat reseptor inang (penempelan), mereka memasuki sel inang melalui endositosis atau fusi membran (penetrasi). Setelah komponen virus dilepaskan di dalam sel inang, RNA virus memasuki nukleus untuk replikasi. mRNA virus digunakan untuk membuat protein virus (biosintesis). Kemudian, partikel virus baru dibuat (pematangan) dan dilepaskan (27).

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) diidentifikasi sebagai reseptor fungsional untuk SARS-CoV. Kadar ACE2 tinggi di paru, jantung, ileum, ginjal dan kandung kemih. Di paru, ACE2 sangat banyak diekspresikan pada sel epitel paru. Infeksi dimulai ketika lonjakan glikoprotein SARS-CoV-2 mengikat reseptor ACE2

manusia pada permukaan sel epitel, adanya *transmembran protease serine 2* (TMPRSS2) memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel (28). Karena ACE2 sangat diekspresikan pada sisi apikal sel epitel paru di ruang alveolar virus ini kemungkinan dapat masuk dan menghancurkan alveolus. Bukti terlihat dengan adanya cedera paru awal sering terlihat di saluran napas distal (27).

Sel epitel, makrofag alveolar dan sel dendritik adalah tiga komponen utama untuk imunitas bawaan di jalan napas. Sel dendritik berada di bawah epitel. Makrofag terletak di sisi apikal epitel. Sel dendritik dan makrofag berfungsi sebagai sel imun bawaan untuk melawan virus sampai imunitas adaptif terlibat. Sel dendritik dan makrofag dapat memfagosit sel epitel yang terinfeksi oleh virus lalu menjadi sel penyaji antigen. Sel penyaji antigen ini bergerak ke kelenjar getah bening untuk mempresentasikan antigen virus ke sel T. Sel T CD4+ dan CD8+ memainkan peran penting. Sel T CD4+ mengaktifkan sel B untuk mendorong produksi antibodi spesifik virus, sedangkan sel T CD8+ dapat membunuh sel yang terinfeksi virus (27).

Sel T helper 1 (Th1) CD4 mengatur presentasi antigen dan kekebalan terhadap patogen intraseluler seperti CoV melalui produksi interferon gamma (IFN- γ). Sel Th17 menginduksi perekrutan neutrofil dan makrofag dengan memproduksi interleukin-17 (IL-17), IL-21, dan IL-22. SARS-CoV-2 menginfeksi sel imun yang bersirkulasi dan meningkatkan apoptosis limfosit (sel T CD3, CD4, dan CD8), yang menyebabkan limfositopenia. Adanya tingkat limfositopenia dikaitkan dengan tingkat keparahan infeksi SARS-CoV-2. Fungsi sel T yang lebih rendah mengurangi penghambatan pada sistem kekebalan bawaan yang menyebabkan sekresi sitokin inflamasi dalam jumlah tinggi dalam apa yang dikenal sebagai badai sitokin. Faktanya, tingkat sirkulasi sitokin/kemokin (IL-6, *tumor necrosis factor* [TNF]) dan kemokin yang terlibat dalam sindrom badai sitokin meningkat dan mungkin memainkan peran dalam hiperinflamasi yang dipicu oleh SARS-CoV-2 yang mengarah ke kegagalan multiorgan (28).



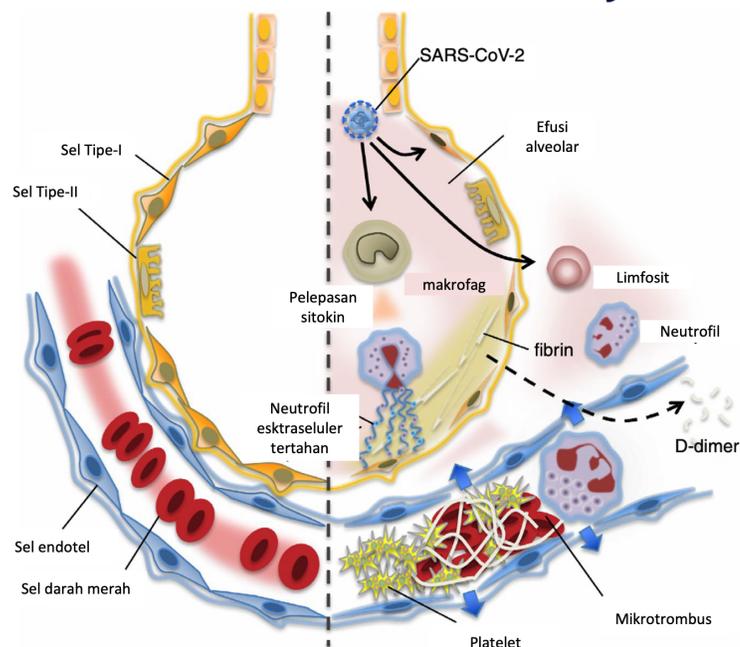
Gambar 2. Patomekanisme Covid-19. Modifikasi dari (27)

2.2. KOAGULOPATI PADA COVID-19

Target utama SARS-CoV-2 adalah sel epitel paru, limfosit, dan sel endotel vaskular, dan temuan ini dapat menjelaskan bahwa presentasi klinis Covid-19 parah ditandai oleh ARDS, syok, dan koagulopati. Temuan patologis ARDS terkait sepsis bakteri digambarkan sebagai edema alveolar dan interstitial yang parah dengan sejumlah besar infiltrasi neutrofil bersama dengan peningkatan permeabilitas vaskular. Studi telah menunjukkan bahwa infiltrasi neutrofil ke dalam alveoli, terkumpulnya neutrofil ekstraseluler, dan pembentukan trombus di mikrovaskular paru berkontribusi pada cedera alveolar dan edema interstitial, dan peningkatan kerusakan vaskular pada ARDS terkait sepsis. Dilaporkan kerusakan mencolok pada pembuluh darah termasuk penebalan dinding, stenosis lumen pembuluh darah, dan pembentukan mikrotrombus yang menyertai temuan ARDS (29).

Infeksi Covid-19 menyebabkan reaksi peradangan yang intens. Kerusakan jaringan paru disebabkan oleh aktivasi limfosit yang tidak terkontrol dan kemungkinan aktivasi neutrofil (terkumpulnya neutrophil ekstraseluler). Peningkatan produksi

trombosit paru juga terlibat dalam proses pertahanan. Pada paru yang rusak, virulensi Covid-19 atau reaksi inflamasi yang tidak mereda menyebabkan mikrotrombus paru, kerusakan endotel, dan kebocoran pembuluh darah. Pembentukan trombus dengan fibrinolisis terjadi karena paru memiliki kapasitas fibrinolitik yang tinggi. Fragmen terdegradasi fibrin (D-dimer) masuk ke dalam darah dan terdeteksi dalam sampel darah (29).

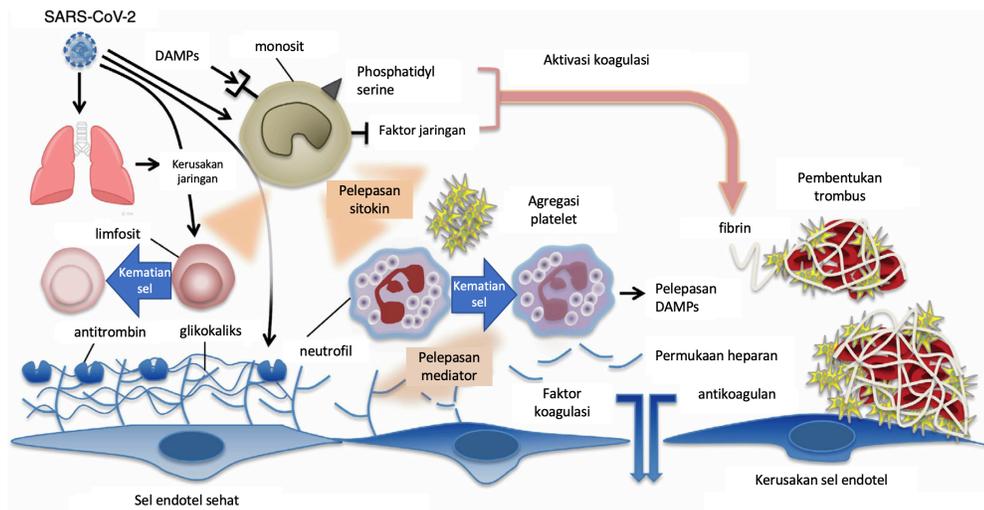


Gambar 3. Infeksi Covid-19 menyebabkan mikrotrombus. Dikutip dari (29)

Komplikasi tromboemboli adalah ciri khas Covid-19 yang dapat menyebabkan kematian bahkan pada Covid-19 tanpa gejala. Coronavirus baru SARS-CoV-2 memunculkan efek inflamasi akut dengan hiperkoagulabilitas, aktivasi trombosit, dan disfungsi endotel. Meskipun, presentasi ini memiliki kesamaan dengan *sepsis-induced coagulopathy* (SIC) karena infeksi bakteri dan DIC, ada beberapa perbedaan penting. Pada CAC, pasien awalnya sering datang dengan peningkatan kadar fibrinogen, peningkatan D-dimer, tetapi perubahan kecil dalam waktu protrombin dan jumlah trombosit dibandingkan dengan sepsis bakteri akut yang dapat menghasilkan trombositopenia, waktu protrombin yang berkepanjangan, dan penurunan kadar antithrombin (30).

2.2.1. Mekanisme Aktivasi Koagulasi

Patogenesis koagulopati yang diinduksi Covid-19 belum sepenuhnya dijelaskan, tetapi mekanismenya mungkin tumpang tindih di beberapa bagian dengan SIC/DIC yang diinduksi bakteri. Kelebihan produksi sitokin proinflamasi, peningkatan kerusakan terkait, stimulasi mekanisme kematian sel dan kerusakan endotel vaskular adalah penyebab utama gangguan koagulasi pada infeksi berat (29).



Gambar 4. Aktifasi koagulopati pada Covid-19. Dikutip dari (29)

Peningkatan kadar biomarker terkait fibrin, dan PT dan aPTT yang berkepanjangan sering dikenali pada Covid-19. Diperkirakan bahwa virulensi virus dan reaksi pejamu menentukan gejala klinis dan hasil. Pada infeksi virus yang lebih parah, misalnya, demam berdarah virus, baik efek sitotoksik yang diinduksi virus secara langsung maupun cedera tidak langsung yang dimediasi oleh respons pejamu secara kolaboratif merusak pejamu, dan koagulopati konsumtif semakin memperburuk kondisi. Keterlibatan sitokin dan kemokin proinflamasi seperti sebagai $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan monosit *chemoattractant* protein-1 dilaporkan dalam Covid-19. Peningkatan sitokin dan kemokin inflamasi merekrut sel imun ke jaringan yang terinfeksi, terutama untuk pertahanan inang, tetapi juga menghasilkan kerusakan tuan rumah. Mekanisme ini sama dengan infeksi bakteri; namun, respons sistem limfatik lebih menonjol pada infeksi virus. Laporan menunjukkan bahwa peningkatan ligan

penginduksi apoptosis terkait TNF merangsang apoptosis limfosit yang ditandai, yang mengarah ke penipisan limfoid yang parah di kelenjar getah bening, dan, limfopenia adalah temuan yang konsisten pada SARS-CoV-2. Aktivasi kekebalan merangsang ekspresi faktor jaringan pada monosit/makrofag dan sel endotel vaskular. Kaskade koagulasi diprakarsai terutama oleh faktor jaringan pada permukaan sel (29).

2.2.2. Mekanisme Kerusakan Endotel dan Trombosis

Perubahan penting dari CAC adalah kerusakan endotel mikrosirkulasi dalam sirkulasi paru dan tempat tidur vaskular lainnya. Karena SARS-CoV-2 secara langsung menginfeksi sel endotel vaskular yang menyebabkan kerusakan sel dan apoptosis, aktivitas antitrombotik permukaan luminal sangat menurun. Pada Covid-19, kerusakan alveolus dan gangguan mikrosirkulasi yang terkait dengan pembentukan trombus berkontribusi pada disfungsi pernapasan. Fungsi endotel normal mengacu pada kemampuan mengatur tonus vaskular, permeabilitas, adhesi sel, dan antikoagulasi. Sel endotel yang sehat mensintesis oksida nitrat (NO) dengan konversi l-arginin menjadi l-sitruin oleh sintase oksida nitrat. NO yang dilepaskan oleh endotelium mencegah adhesi leukosit dan trombosit, migrasi sel inflamasi ke dinding pembuluh darah, proliferasi sel otot polos, dan menekan apoptosis dan inflamasi (30).

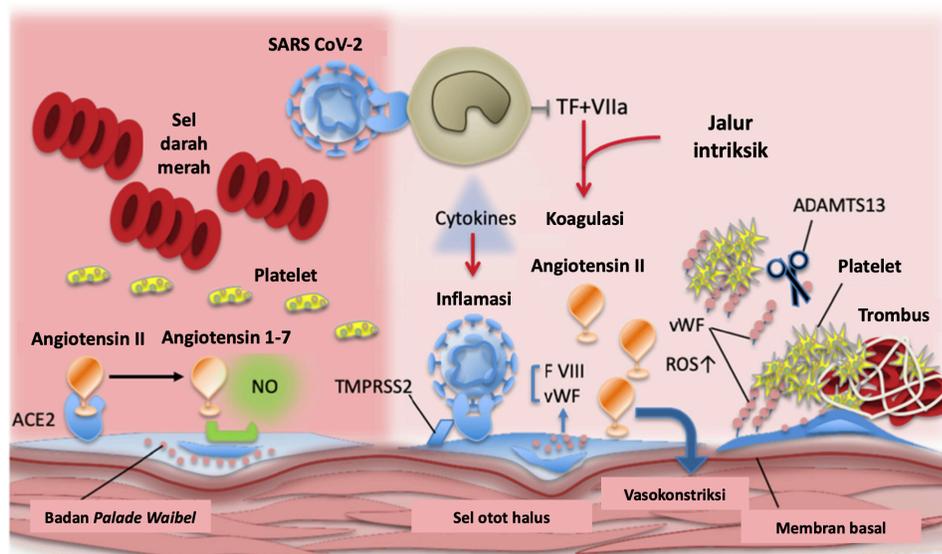
Virus SARS-Cov-2 memasuki sel endotel melalui endositosis dan dimediasi oleh interaksi ACE2 dan TMPRSS-2 yang melepaskan sebagian protein lonjakan dan membantu SARS-Cov-2 untuk masuk ke dalam sel endotel. Sel-sel endotel yang terinfeksi kehilangan kemampuannya untuk mempertahankan fungsi fisiologis yang disebutkan di atas. Selanjutnya, kerusakan endotel menyebabkan perubahan prokoagulan lumen vaskular, pembentukan imunotrombosis, dan malsirkulasi organ. Baik mikrotrombosis paru sistemik dan tromboemboli umumnya terlihat pada Covid-19. Gambaran khas ini dianggap sebagai hasil dari hiperkoagulabilitas karena fungsi endotel pembuluh darah paru yang tidak teratur dan inflamasi sistemik. Selain trombus vena dalam yang menyebabkan kejadian emboli, pembentukan in situ di arteri pulmonalis dapat menjadi penyebab utama disfungsi pulmonal (30).

Hiperkoagulabilitas yang diturunkan dari kerusakan endotel ACE2, reseptor seluler inang dari SARS-CoV-2, telah diidentifikasi pada permukaan endotel vaskular.

SARS-CoV-2 menggunakan ACE2 untuk menyerang ke dalam sel melalui fusi membrannya ke membran sel inang. Akibatnya, sel inang kehilangan aktivitas ACE2 yang selanjutnya menyebabkan peningkatan angiotensin II dan penurunan konversi menjadi antiotensin1-7. Peningkatan angiotensin II merangsang penyempitan pembuluh darah dan penurunan antiotensin1-7 menekan produksi oksida nitrat yang memicu peningkatan trombogenesis karena adhesi leukosit dan trombosit dan vasokonstriksi (30).

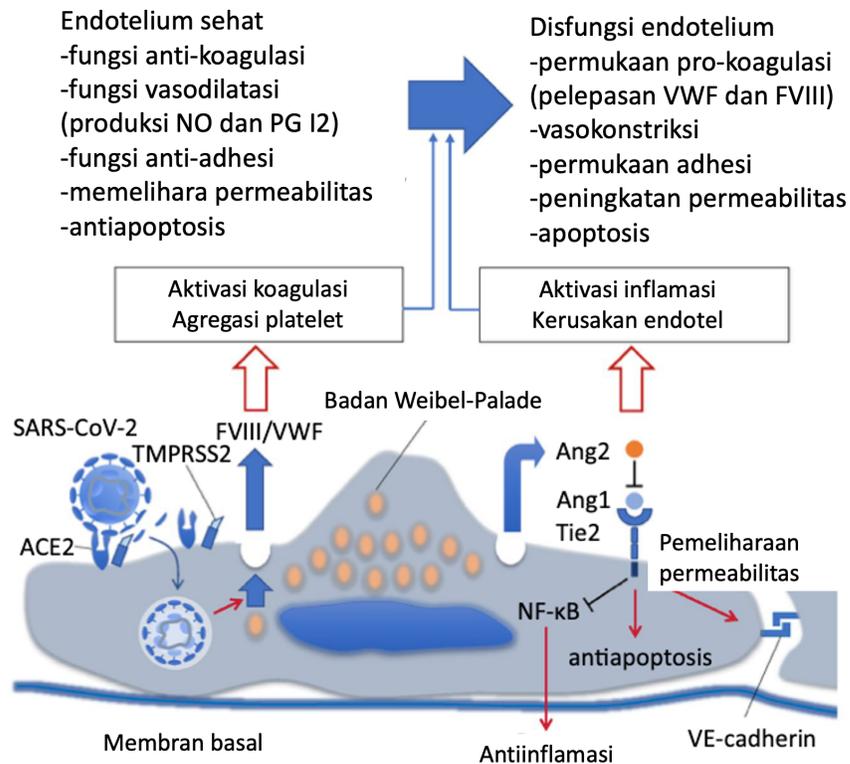
Endotelium vaskular dilapisi oleh komponen seperti gel yang dikenal sebagai glikokaliks, yang mengatur aliran darah vaskular dengan menyediakan permukaan antitrombotik melalui pengikatan antitrombin ke konstituen heparan sulfat, komponen utama glikokaliks. Meskipun tingkat antitrombin yang bersirkulasi telah dilaporkan berada dalam kisaran normal pada kasus Covid-19, jika glikokaliks terganggu, antitrombogenesis lokal pada permukaan endotel dapat diubah. Namun, sedikit informasi tentang status glikokaliks pada Covid-19 tersedia (30).

Salah satu gambaran unik CAC adalah peningkatan VWF dan faktor VIII dan diduga sebagai hasil dari respons vaskular terhadap infeksi SARS-CoV-2. VWF dan faktor VIII disimpan dalam badan sel endotel Weibel-Palade dan dilepaskan sebagai respons terhadap rangsangan infeksi (30).



Gambar 5. Mekanisme trombus pada Covid-19. Dikutip dari (31)

Mirip dengan faktor VIII dan VWF, angiotensin 2, juga disimpan dalam badan Weibel-Palade, diketahui dilepaskan dan tingkat sirkulasinya meningkat pada Covid-19. Angiotensin 2 berfungsi sebagai antagonis angiotensin 1 dan menghambat pensinyalan antiinflamasi, antikoagulasi, dan antiapoptosis yang diinduksi oleh angiotensin 1 dengan mengikat Tie2 secara kompetitif (30).



Gambar 6. Mekanisme kerusakan endotel pada Covid-19. Dikutip dari (30)

Aktivasi Tie2 oleh angiotensin 1 juga menormalkan respon protrombotik dengan menghambat faktor jaringan endotel dan paparan fosfatidilserin pada sepsis, dan oleh karena itu, pensinyalan Tie2 dianggap memainkan peran sentral dalam regulasi pembentukan trombus di SIC/DIC. Angiotensin 2 juga diketahui meningkatkan permeabilitas endotel dan dianggap sebagai faktor penting dalam sindrom gangguan pernapasan akut. Peran angiotensin 2 dalam CAC belum dipelajari dengan baik dan harus menjadi fokus dalam studi masa depan (30).

2.2.3. Parameter Koagulopati pada Covid-19

Pada pasien rawat inap untuk suspek atau konfirmasi Covid-19, pemeriksaan profil koagulasi harus dilakukan, termasuk D-dimer, PT, aPTT, jumlah trombosit, dan fibrinogen. Perubahan parameter ini dapat terjadi 7-11 hari setelah onset gejala atau 4-10 hari setelah rawat inap. Pengulangan parameter koagulopati ini (D-dimer, PT, dan jumlah trombosit) direkomendasikan pada pasien dengan Covid-19 berat, setidaknya setiap 2-3 hari (32).

Kombinasi trombositopenia, pemanjangan PT, dan peningkatan D-dimer mengarah ke kondisi DIC, namun, presentasinya berbeda dari presentasi yang terlihat pada sepsis, di mana trombositopenia jauh lebih dalam dan elevasi D-dimer tidak mencapai nilai yang diamati dalam kasus Covid-19. Bukti saat ini menunjukkan koagulopati terkait Covid-19 adalah kombinasi DIC derajat rendah dan mikroangiopati trombotik paru, yang dapat berdampak signifikan pada disfungsi organ pada sebagian besar pasien dengan penyakit parah (32).

Adanya koagulopati sebagai bagian dari inflamasi sistemik sindrom respons adalah fitur umum dari Covid-19 yang parah. Sekitar 20% -50% pasien rawat inap dengan Covid-19 memiliki perubahan hematologi pada tes koagulasi (peningkatan D-dimer, PT memanjang, trombositopenia, dan/atau kadar fibrinogen rendah). Kondisi ini ditandai dengan lebih banyak kejadian trombotik daripada hemoragik yang berhubungan dengan koagulopati (khususnya tromboemboli vena [VTE]). Di sisi lain, disfungsi endotel menghasilkan kadar D-dimer, produk degradasi trombin dan fibrin, trombositopenia dan waktu pembekuan yang berkepanjangan, yang menyebabkan hipoksia dan kongesti paru yang dimediasi oleh trombosis dan oklusi mikrovaskular, selain trombosis jalur sentral, kejadian oklusi vaskuler (peristiwa serebrovaskular, iskemia tungkai, dll) yang umumnya terjadi di unit perawatan intensif (32).

Deposisi fibrin dan trombin terjadi terutama di mikrovaskular paru, menjadi faktor yang berkontribusi terhadap sindrom gangguan pernapasan akut dan koagulopati pada pasien yang meninggal karena Covid-19. Lebih lanjut, hipoksia yang terjadi pada Covid-19 yang parah dapat memperburuk trombosis tidak hanya dengan meningkatkan viskositas darah, tetapi juga melalui jalur pensinyalan yang bergantung pada faktor transkripsi yang diinduksi hipoksia. Mirip dengan disfungsi endotel pada SIC, di mana ada pembentukan trombin yang berlebihan dan gangguan fibrinolisis,

ada jenis endoteliopati yang tampaknya berkontribusi pada patofisiologi perubahan mikrosirkulasi pada infeksi SARS-CoV-2 (32).

Akibatnya, disfungsi mikrosirkulasi berkontribusi pada gejala sisa klinis pasien Covid-19. Kelainan lain yang mungkin relevan dalam konteks koagulopati adalah penurunan fibrinogen, peningkatan *Lactate dehydrogenase* (LDH), dan, pada beberapa pasien, nilai ferritin serum yang sangat meningkat (32).

Tabel 1.1 Indikator Prognosis Buruk

Parameter	Keterangan
Umur	52 tahun (hidup) versus 69 tahun (meninggal)
Skor SOFA	>2.0
D-dimer	>0.5 mg/L
Trombositopenia	<100.000
<i>Prothrombine time</i>	Meningkat >3 detik
<i>Activated Partial Thromboplastin time</i>	Meningkat >5 detik
Fibrinogen	<1.5 gm/l
Skor <i>Sepsis-Induced Coagulopathy</i> (SIC)	≥4
Frekuensi respirasi	>24 kali/menit
Frekuensi jantung	>125 kali/menit

Dikutip dari (32)

Karakteristik penting lainnya dari infeksi Covid-19 adalah respons prokoagulan pada fase akutnya, di mana reaktan fase akut (seperti Faktor VIII, Faktor Von Willebrand, dan fibrinogen) dikaitkan dengan peningkatan risiko trombosis yang secara langsung terkait dengan peningkatan kadar fibrinogen. Pada stadium penyakit yang parah, terjadi peningkatan sitokin inflamasi (TNF dan interleukin, termasuk IL-1 dan IL 6). IL-6 menginduksi ekspresi faktor jaringan dalam makrofag, yang memulai aktivasi koagulasi dan pembentukan trombin. TNF dan IL-1 adalah mediator utama dari supresi kaskade koagulasi endogen. Pada sekelompok pasien Covid-10 yang sangat terganggu, badai sitokin yang ditandai dengan konsentrasi tinggi sitokin dan kemokin proinflamasi dapat ditemukan (32).

The International Society of Thrombosis and Haemostasis mengusulkan kategori baru untuk mengidentifikasi tahap awal DIC yang terkait dengan sepsis, yang disebut SIC. Skor ini dapat diterapkan pada pasien Covid-19, dan mereka yang memenuhi kriteria ini mendapat manfaat dari manajemen antikoagulan. Hingga 71,4% pasien yang meninggal karena Covid-19 memiliki DIC, sementara itu hanya terjadi pada 0,6% pada mereka yang bertahan. Perubahan utama koagulopati ini adalah

peningkatan D-dimer tanpa penurunan trombosit atau perpanjangan waktu pembekuan, yang menunjukkan proses pembentukan trombin dan fibrinolisis lokal daripada sistemik. Nilai D-dimer $>2,0$ ug/mL saat masuk atau peningkatannya selama rawat inap (hingga 3-4 kali) telah dikaitkan dengan mortalitas rumah sakit yang lebih tinggi (32).

Memburuknya parameter laboratorium yang terkait dengan koagulasi menunjukkan perkembangan keparahan infeksi Covid-19 dan memprediksi perlunya perawatan intensif yang lebih besar dan lebih agresif, sementara peningkatan parameter ini, bersama dengan peningkatan atau stabilitas klinis menunjukkan evolusi yang memadai (32).

2.3. Gejala Covid-19

Beberapa penelitian yang dipublikasikan telah mendokumentasikan berbagai tingkat keparahan klinis Covid-19. Masa inkubasi (infeksi awal hingga gejala) berkisar antara 0 hingga 24 hari, dengan rata-rata 5-7 hari. Individu dari segala usia rentan terhadap infeksi, termasuk neonatus dan wanita hamil. Kebanyakan pasien datang dengan gejala ringan sampai sedang. Gejala yang paling umum adalah demam, batuk kering, kelelahan; gejala saluran pernapasan atas dapat mencakup faringalgia, sakit kepala, dan mialgia. Ada juga satu laporan yang menggambarkan pasien dengan gejala gastrointestinal, termasuk sakit perut dan diare pada anak-anak dan remaja. Selain itu, pasien tanpa gejala juga telah dilaporkan (33).

Pasien dengan penyakit parah biasanya datang dengan demam, batuk kering, dispnea, dan infiltrat paru bilateral pada pencitraan dada. Komplikasi Covid-19 meliputi ARDS, gagal napas, cedera hati, cedera miokard akut, cedera ginjal akut, syok septik, dan bahkan kegagalan organ multipel. Faktor risiko untuk penyakit parah lebih mungkin terjadi pada individu dengan usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, dan pada mereka yang memiliki penyakit penyerta (33).

Sebuah penelitian dengan 1099 pasien Covid-19 yang dikonfirmasi terkenal karena fakta bahwa sekitar 23% memiliki satu atau lebih penyakit yang mendasarinya, termasuk penyakit paru obstruktif kronik (1,1%), hipertensi (14,9%), diabetes (7,4%),

koroner. penyakit jantung aterosklerotik (2,5%), dan hepatitis B dan sirosis hati (2,3%) (34).

Berdasarkan *guideline* dari WHO pasien konfirmasi Covid-19 dibagi menjadi 3 kelompok yaitu:(35)

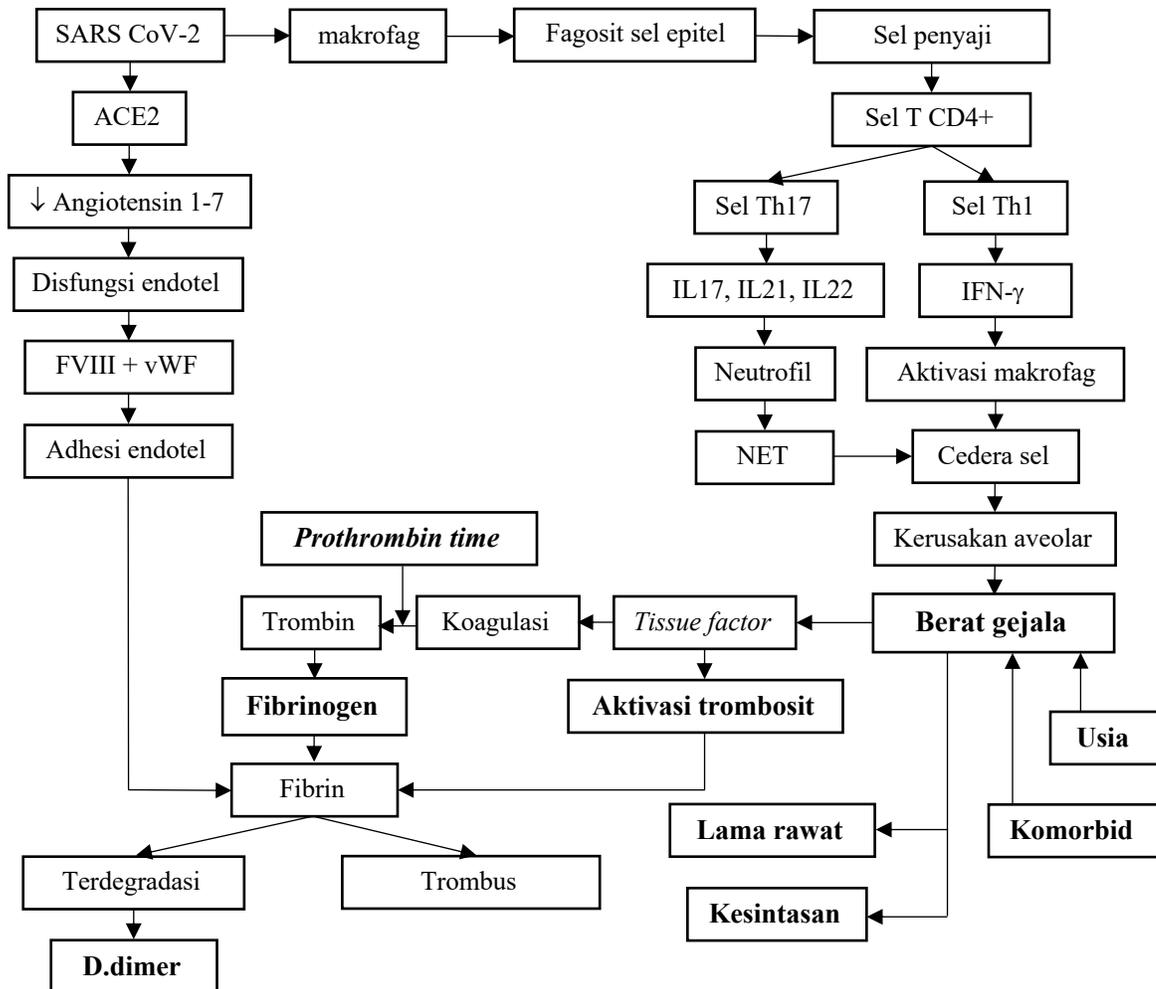
- a. Derajat kritis memiliki definisi kriteria dengan ARDS, sepsis, syok septik, atau kondisi lain yang membutuhkan terapi penopang hidup seperti ventilasi mekanik baik invasif maupun tidak invasif atau menggunakan terapi vasopressor.
- b. Derajat berat didefinisikan sebagai saturasi oksigen dibawah 90% dengan udara ruangan, terdapat tanda dari pneumonia, terdapat tanda distress pernapasan yang ditandai dengan penggunaan otot bantu napas, tidak bisa berkata lengkap 1 kalimat, laju pernapasan lebih dari 30 kali dalam 1 menit.
- c. Derajat tidak berat didefinisikan sebagai tidak adanya tanda yang disebutkan dalam kriteria berat dan kritis.

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor HK.01.07/MENKES/243/2022 tentang manajemen klinis tata laksana Covid-19 di fasilitas pelayanan kesehatan derajat keparahan gejala Covid-19 dan buku pedoman tatalaksana Covid-19 edisi 4 dari 5 organisasi, derajat keparahan kasus diklasifikasikan sebagai berikut:(36)

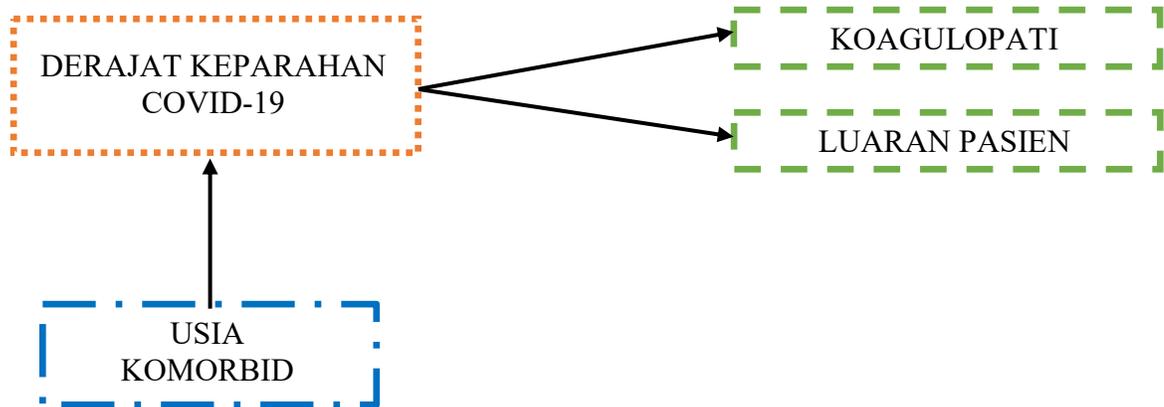
- a. Tanpa gejala. Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.
- b. Ringan. Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, *fatigue*, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, hilang penciuman (anosmia) atau hilang pengecapan (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. Saturasi oksigen: SpO₂ lebih dari 95% pada udara ruangan.
- c. Sedang. Pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak dan napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO₂ lebih dari 93% dengan udara.

- d. Berat. Pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari : frekuensi napas lebih dari 30 kali per menit, distres pernapasan berat, atau SpO₂ kurang dari 93% pada udara ruangan.
- e. Kritis. Pasien dengan ARDS, sepsis dan syok sepsis, atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopressor.

2.4. KERANGKA TEORI PENELITIAN



2.5. KERANGKA KONSEP PENELITIAN



Keterangan :

