

**GAMBARAN KLINIS GANGGUAN KOAGULASI DAN
PARAMETER KOAGULASI PADA PASIEN
TERKONFIRMASI COVID-19**

SKRIPSI



Oleh :

AMELIA AMANDA

1808260038

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2022**

**GAMBARAN KLINIS GANGGUAN KOAGULASI DAN
PARAMETER KOAGULASI PADA PASIEN
TERKONFIRMASI COVID-19**

**Skripsi ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk
Memperoleh Kelulusan Sarjana Kedokteran**



Oleh :

AMELIA AMANDA

1808260038

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2022**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

NAMA : AMELIA AMANDA
NPM : 1808260038
PRODI / BAGIAN : PENDIDIKAN DOKTER
**JUDUL SKRIPSI : GAMBARAN KLINIS GANGGUAN KOAGULASI
DAN PARAMETER KOAGULASI PADA PASIEN
TERKONFIRMASI COVID-19**

**Disetujui Untuk Disampaikan Kepada
Panitia Ujian**

Medan, 1 Februari 2022

Pembimbing



dr. Ratih Yulistika Utami, M.Med.Ed
NIDN: 0116078702

UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488
Website : www.umsu.ac.id E-mail : rektor@umsu.ac.id
Bankir : Bank Syariah Mandiri, Bank Bukopin, Bank Mandiri, Bank BNI 1946, Bank Sumut

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : AMELIA AMANDA
NPM : 1808260038
Judul : GAMBARAN KLINIS GANGGUAN KOAGULASI DAN
PARAMETER KOAGULASI PADA PASIEN TERKONFIRMASI
COVID-19

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI
Pembimbing,

(dr. Ratih Yulistika Utami, M.Med.Ed)

Penguji 1

(dr. Dedi Ansyari, M. Red (Clinpath), Sp.PK)

Penguji 2

(dr. Ance Roslina, M.Kes)



(dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K))
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter
FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 9 Februari 2022

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar

Nama : Amelia Amanda

NPM : 1808260038

Judul Skripsi : Gambaran Klinis Gangguan Koagulasi dan Parameter
Koagulasi pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 9 Februari 2022

Amelia Amanda

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warohmatullahiwabarokatuh

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala limpahan hidayah-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“Gambaran Klinis Gangguan Koagulasi dan Parameter Koagulasi Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19”**

Alhamdulillah, sepenuhnya penulis menyadari bahwa selama penyusunan dan penelitian skripsi ini, penulis banyak mendapat dukungan, bimbingan, arahan dan bantuan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini. Ilmu, kesabaran dan ketabahan yang diberikan semoga menjadi amal kebaikan baik di dunia maupun di akhirat. Adapun tujuan didalam penulisan ini adalah untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU).

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih serta penghormatan yang sebesar-besarnya atas segala bimbingan dan bantuan yang telah diberikan dalam penyusunan skripsi kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Orangtua saya bapak dr. Masjuanda, Sp.OG dan ibu Dra. Jamilah Ginting, MSi yang telah memberikan bantuan dukungan material dan moral.
3. dr. Siti Masliana sp.THT KL selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
4. dr. Ratih Yulistika Utami, M.Med.Ed selaku dosen pembimbing, yang telah mengarahkan dan memberikan bimbingan, terutama selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
5. dr. Dedi Ansyari, M.Ked (Clinpath), Sp.PK yang telah bersedia menjadi dosen penguji satu dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
6. dr. Ance Roslina, M.Kes yang telah bersedia menjadi dosen penguji dua dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
7. Seluruh staf civitas RSU. Mitra Medika Amplas selaku tempat penelitian.

8. Seluruh staf pengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah membagi ilmunya kepada penulis, semoga ilmu yang diberikan menjadi ilmu yang bermanfaat hingga akhir hayat kelak.
9. Kakakku dr. Melda Miranda yang turut memberikan semangat pada saat pengerjaan skripsi dan seluruh keluarga besar yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.
10. Abangku Nanda Arya Armanda, S.Ked yang turut memberikan semangat pada saat pengerjaan skripsi dan seluruh keluarga besar yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.
11. Kerabat-kerabat penulis Saskia Zulkarnain, Chairiyah Atiqah, Avira Wirandha, Maulia Utari, Lia Nasti, Melvia Rofdha, dan teman-teman sejawat 2018 yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 9 Februari 2022

Penulis

Amelia Amanda

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMI**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,
saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Amelia Amanda
NPM : 1808260038
Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul: Gambaran Klinis Gangguan Koagulasi dan Parameter Koagulasi Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19.

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada tanggal : 9 Februari 2022

Yang Menyatakan,

Amelia Amanda

ABSTRAK

Latar belakang: corona virus adalah penyakit infeksi pada manusia yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus-2* (SARS-CoV-2). Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 diperiksa status koagulasinya. Pada sebagian besar pasien COVID-19 memiliki kelainan hematologi, hal ini diketahui melalui pemeriksaan darah perifer berupa leukopenia, penurunan jumlah eosinophil, trombositopenia, anemia, peningkatan rasio netrofil, peningkatan LED, dan parameter koagulasi meliputi D-dimer, aPTT, PT, trombosit dan fibrinogen. Produksi sitokin proinflamasi, peningkatan kerusakan terkait pola molekul, mekanisme kematian sel dan kerusakan endotel vaskular merupakan penyebab utama gangguan koagulasi ketika terjadi infeksi berat. **Tujuan:** penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran klinis gangguan koagulasi dan parameter koagulasi pada pasien terkonfirmasi COVID-19. **Metode:** penelitian ini menggunakan metode deskriptif menggunakan data sekunder dari rekam medis. **Hasil:** pada penelitian ini terdapat gambaran klinis gangguan koagulasi didominasi oleh purpura (13,5%) dan ekimosis (11,5%), sedangkan parameter koagulasi menunjukkan bahwa PT dan PTT normal, d-dimer meningkat (86,5%) dan trombosit normal lebih banyak dibanding trombositopenia (61,5%;32,7%). **Kesimpulan:** gambaran klinis yang paling banyak dijumpai pada pasien COVID-19 dengan gangguan koagulasi adalah purpura dan ditemukan parameter koagulasi, yaitu PT dan PTT normal, d-dimer meningkat, dan trombosit normal.

Kata kunci: COVID-19, parameter koagulasi, gangguan koagulasi

ABSTRACT

Background: the corona virus is an infectious disease in humans caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus-2 (SARS-CoV-2). Patients who are confirmed COVID-19 checked status are his coags. In most patients, COVID-19 has haematologic abnormality, it is known through the examination of the peripheral blood in the form of leukopenia, decreased the number of eosinophils, thrombocytopenia, anemia, increase in the ratio of neutrophils, enhancement of the LED, and coagulation parameters include D-dimer, aPTT, PT, platelets and fibrinogen. The production of proinflammatory cytokines, increased damage-associated pattern molecules, the mechanism of cell death and damage to the vascular endothelium is a major cause of coagulation disorders occurs when the infection is heavy. **Purpose:** this study aims to determine the clinical picture of the disorder of coagulation and coagulation parameters in patients with confirmed COVID-19. **Method:** this research uses descriptive method using secondary data from medical record. **Results:** in this research, there are clinical disorders of coagulation dominated by purpura (13,5%) and skin (11,5%), while the coagulation parameters showed that the PT funds PTT normal, d-dimer increased (of 86.5%) and normal platelet more than thrombocytopenia (61,5%;32,7%). **Conclusion:** the clinical picture most often found in patients with COVID-19 with coagulation disorders is purpura and found the coagulation parameters, namely PT funds PTT normal, d-dimer increased, and platelet count are normal.

Keywords : COVID-19, the parameters of coagulation, coagulation disorders

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN PENYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 CORONAVIRUS	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Struktur	5
2.1.3 Patogenesis.....	6
2.1.4 Manifestasi Klinis	7
2.1.5 Penegakkan Diagnosa	8
2.1.6 Tatalaksana	10
2.2 KOAGULOPATI PADA COVID-19	11
2.2.1 Perubahan Biomarker Koagulopati pada COVID-19	11
2.2.2 Gejala Klinis Koagulopati pada COVID-19	12
2.2.3 Mekanisme Koagulasi pada COVID-19	12
2.3 Definisi Hemostasis	13
2.3.1 Mekanisme Hemostasis	14
2.4 Kerangka Teori.....	17
2.5 Kerangka Konsep Penelitian	18
BAB 3 METODE PENELITIAN	19
3.1 Definisi Operasional.....	19
3.2 Jenis Penelitian.....	20
3.3 Waktu dan Tempat	20
3.3.1 Waktu Penelitian	20
3.3.2 Tempat Penelitian.....	21

3.4 Populasi dan Sampel	21
3.4.1 Populasi	21
3.4.2 Sampel.....	21
3.4.3 Prosedur Pengambilan dan Besar Sampel.....	21
3.4.3.1 Pengambilan Data.....	21
3.4.3.2 Besar sampel.....	21
3.4.4 Kriteria Inklusi	21
3.4.5 Kriteria Eksklusi	22
3.4.6 Identifikasi Variabel.....	22
3.5 Teknik Pengumpulan Data.....	22
3.6 Pengelolaan dan Analisis Data.....	22
3.6.1 Pengelolaan Data.....	22
3.6.2 Analisis Data	22
3.7 Kerangka Kerja	23
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1 Hasil Penelitian	24
4.1.1 Karakteristik Demografi Responden Penelitian.....	24
4.2 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Derajat COVID-19	26
4.3 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Gambaran Klinis Gangguan Koagulasi ²⁶	
4.4 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Parameter Koagulasi.....	27
4.5 Pembahasan.....	29
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	45
5.1 Kesimpulan	45
5.2 Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA	47

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Waktu Penelitian	20
Tabel 4.1 Karakteristik Demografi Responden Penelitian.....	24
Tabel 4.2 Derajat COVID-19	26
Tabel 4.3 Gambaran Klinis Gangguan Koagulasi.....	26
Tabel 4.4 Parameter Koagulasi	27
Tabel 4.5 Parameter Koagulasi Berdasarkan Derajat COVID-19	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	50
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	51
Lampiran 3. Surat Selesai Penelitian	52
Lampiran 4. Hasil Penelitian.....	53
Lampiran 5. Dokumentasi.....	57
Lampiran 6. Daftar Riwayat Hidup.....	58
Lampiran 7. Artikel Publikasi.....	59

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, telah dilaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui pasti penyebab dan sumber penularannya. Awalnya pasien yang terdiagnosa *acute respiratory distress syndrome (ARDS)* ini hanya lima orang. Penyakit ini menyebar dengan sangat cepat diberbagai provinsi di China, Jepang, Thailand, dan Korea Selatan dalam waktu tidak sampai satu bulan.^{1,2,3,4}

Penyakit yang disebabkan oleh Virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* atau sebelumnya disebut 2019-nCoV ini dinamakan *Corona Virus Disease (COVID-19)* oleh *World Health Organization (WHO)* pada tanggal 11 Februari 2020. Penyakit *Corona Virus Disease (Covid-19)* yang awalnya merupakan masalah kesehatan semata, menjadi pandemik global karena kasusnya yang terus meningkat.^{5,6,7}

Menurut *World Health Organization*, terdapat 600 ribu lebih kasus dan 33 ribu kematian di seluruh dunia pada tanggal 30 Maret 2020.¹ Amerika merupakan negara maju yang menjadi pusat pandemik COVID-19 karena jumlah kasusnya mencapai >13 juta kasus dengan kematian sebanyak >461 ribu kematian.⁸ Pada tanggal 30 Agustus 2020, WHO melaporkan sebanyak 24 juta kasus terkonfirmasi COVID-19 di seluruh dunia dengan >800 ribu kematian.^{1,2,9}

Penyebaran virus ini sangat cepat, termasuk di Indonesia. Hal ini menyebabkan banyak dampak negatif yang harus dihadapi oleh masyarakat. Di Indonesia menyumbang sekitar 693 ribu kasus terkonfirmasi COVID-19, dimana terdapat 108 kasus aktif, lebih dari 20 ribu kasus meninggal dan sebanyak 564 ribu kasus sembuh. Sementara itu, di Kota Medan tercatat sebanyak 15.286 kasus sembuh, 585 kasus meninggal dan 613 kasus sembuh. Jumlah pasien terkonfirmasi COVID-19 di Kota Medan mencapai 16.848 orang per tanggal 3 Juni 2021.¹⁰

SARS-CoV-2 ini merupakan virus RNA yang berantai tunggal, terbungkus, berantai dengan ukuran genom sekitar 26-32 kilobase. Jika genom RNA virus ini menyebar ke tubuh bisa menyebabkan gangguan pada saluran pernapasan, saluran gastrointestinal, dan sistem saraf pusat. Genom dari virus ini berbentuk hampir bulat yang memiliki diameter 60-100nm dengan panjang sekitar 29,9kb dan berujung runcing.¹¹

Terdapat empat protein struktural dalam genom RNA virus ini, yaitu: *nucleocapsid* (N), amplop (E), membrane (M), dan protein yang berujung runcing (S). Virus ini mudah menempel pada jaringan manusia dikarenakan memiliki protein yang berujung runcing tersebut. Protein yang runcing ini dibagi menjadi dua subunit: subunit S1 yaitu NTD (domain terminal-N dan RBD (domain pengikat reseptor); dan subunit S2 yaitu FP (peptide fusi), HR 1 dan 2 (bagian heptad), TM (trans-membran) dan CP (domain sitoplasma). Genom virus ini lebih dari 96% identik dengan kelelawar. Hal ini diidentifikasi dari kelelawar di China.^{1,11}

Awalnya virus ini dikira hanya menyerang organ berupa paru-paru saja, ternyata juga dapat menyerang seluruh organ tubuh manusia. Gejala klinis tiap organ sangat variatif dan susah dikenali. Beberapa organ yang terserang virus ini dapat menyebabkan gejala klinis seperti pada hidung menyebabkan anosmia, pada mata menyebabkan konjungtivitis, pada intestinal menyebabkan diare dan pada kardiovaskular menyebabkan gangguan pembekuan darah dan vasokonstriksi pembuluh darah.¹¹

Pada sebagian besar pasien COVID-19 memiliki kelainan hematologi, hal ini diketahui melalui pemeriksaan darah perifer berupa leukopenia, penurunan jumlah eosinofil, trombositopenia, anemia, peningkatan rasio netrofil, peningkatan LED, dan parameter koagulasi yang tidak normal yaitu peningkatan D-dimer. SARS-CoV 2 masuk ke dalam trombosit dan mengkonversi prostaglandin H2 menjadi tromboksan A-2, sehingga menyebabkan vasokonstriksi dan agregasi trombosit. Tromboksan yang dikeluarkan akan menjadi kaskade koagulasi sehingga terjadilah pembentukan fibrin, dimana fibrin

akan terakumulasi dan mengikat trombosit sehingga terjadilah hiperkoagulasi dan pembentukan *clot*.¹¹

Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 diperiksa status koagulasinya. Pasien COVID-19 yang memiliki gejala berat menunjukkan adanya gangguan koagulopati yang sangat mirip dengan gangguan koagulopati sistemik lain seperti trombosis mikroangiopati dan DIC (*disseminated intravascular coagulation*). Pemeriksaan ini meliputi D-dimer, aPTT, PT, trombosit dan fibrinogen. Dalam 7 hingga 10 hari setelah timbulnya gejala atau setelah rawat inap, hasil pemeriksaan menunjukkan penurunan fibrinogen yang cepat terkait DIC dan peningkatan D-dimer. Terdapat 59% kasus pada pasien dengan infeksi berat menunjukkan terjadi peningkatan D-dimer yang signifikan.^{5,11}

Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 jarang terjadi perdarahan dan juga DIC, walaupun terjadi pemanjangan aPTT, penurunan trombosit, dan pemanjangan D-dimer. Hal yang menjadi perhatian khusus pada pasien COVID-19 adalah kejadian tromboemboli paru pada kasus yang berat dengan penurunan oksigen mendadak dan syok.¹²

Berdasarkan uraian diatas, dapat disimpulkan bahwa gambaran klinis gangguan koagulasi dan parameter koagulasi pada pasien COVID-19 sangat bervariasi, membuat peneliti tertarik untuk meneliti karakteristik klinis gangguan koagulasi dan parameter koagulasi pada pasien terkonfirmasi COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan sebelumnya, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana gambaran klinis gangguan koagulasi dan parameter koagulasi pada pasien terkonfirmasi COVID-19.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui gambaran klinis gangguan koagulasi dan parameter koagulasi pada pasien terkonfirmasi COVID-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

Yang menjadi tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengetahui status demografik meliputi jenis kelamin, usia, dan penyakit komorbid pada pasien terkonfirmasi COVID-19.
2. Mengetahui parameter koagulasi berdasarkan derajat COVID-19.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat:

1. Bagi ilmu pengetahuan, untuk menambah wawasan mengenai karakteristik klinis gangguan koagulasi dan parameter koagulasi pada pasien terkonfirmasi COVID-19.
2. Bagi pelayanan kesehatan, sebagai landasan data dan keilmuan untuk meningkatkan pelayanan yang optimal pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19.
3. Bagi penelitian, sebagai referensi untuk penelitian-penelitian mengenai karakteristik klinis gangguan koagulasi dan parameter koagulasi pada pasien terkonfirmasi COVID-19.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 CORONAVIRUS

2.1.1 Definisi

Corona virus adalah penyakit infeksi pada manusia yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus-2* (SARS-CoV-2). Corona Virus merupakan zoonis yang ditularkan dari hewan dan manusia.^{13,14,15}

Corona virus adalah sekumpulan virus yang berasal dari ordo *Nidovirales*. Virus ini menyerang manusia dan hewan, pada manusia gejalanya hampir sama dengan penyakit MERS dan SARS, akan tetapi COVID-19 ini perkembangannya sangat masif.¹⁶

2.1.2 Struktur

Corona Virus merupakan virus β CoV kelompok 2B yang mempunyai kesamaan dengan SARS-CoV yang merupakan anggota ketujuh dari virus corona yang menginfeksi manusia. Jenis Coronavirus yang dapat menginfeksi manusia yaitu, *Severe Acute Respiratory Illnes Coronavirus* (SARS-CoV), *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), *alphacoronavirus* NL63, *alphacoronavirus* 229E, *betacoronavirus* HKU1, *betacoronavirus* OC43.^{1,11}

Corona Virus termasuk kedalam famili terbesar dalam ordo Nidovirales dan merupakan subfamili Coronaviridae. Famili Coronaviridae dibagi menjadi dua subfamili, yaitu Orthocoronavirinae dan Torovirinae. Subfamili Orthocoronavirinae memiliki empat genus, yaitu Betacoronavirus, Alphacoronavirus, Deltacoronavirus, dan Gammacoronavirus.¹¹

Corona Virus ini merupakan virus RNA yang berantai tunggal, terbungkus, berantai dengan ukuran genom sekitar 26-32 kilobase. Bentuk genom ini hampir bulat dengan permukaan yang disebut protein berujung runcing yang memiliki diameter 60-100 nm dan panjang 29,9 kb. Virus Corona jenis baru ini

memiliki dua pertiga genom SARS-CoV2 yaitu orflabpolyprotein meliputi gen orflab dan sepertiga nya terdiri dari gen protein structural M, S, E, dan N. Terdapat enam protein tambahan yaitu ORF6, ORF8, ORF7a, ORF7b, ORF3a dan SARS-CoV-2. ^{11,15}

Terdapat empat protein structural yang membentuk genom RNA virus ini, yaitu: *nucleocapsid* (N), amplop (E), membrane (M), dan protein yang berujung runcing (S) dan hemaglutinin esterase (HE). Protein S, E, M melekat di selubung *lipid bilayer*, protein N akan berinteraksi dengan RNA dan berada di inti partikel virus kemudian membentuk *nucleocapsid*. Virus ini mudah menempel pada jaringan manusia dikarenakan memiliki protein yang berujung runcing tersebut. Protein yang runcing ini dibagi menjadi dua subunit: subunit S1 yaitu NTD (domain terminal-N dan RBD (domain pengikat reseptor); dan subunit S2 yaitu FP (peptide fusi), HR 1 dan 2 (bagian heptad), TM (trans-membran) dan CP (domain sitoplasma). ¹¹

2.1.3 Patogenesis

Corona virus merupakan genus *betacoronavirus* yang menunjukkan adanya kemiripan dengan SARS. Pada manusia corona virus ini menyerang sel yang melapisi alveoli pada saluran pernapasan. Coronavirus mempunyai protein S atau *enveloped spike*. Protein S pada virus akan berikatan dengan ACE2 di plasma *membrane* sel untuk menginfeksi manusia. Di dalam membrane sel ini virus akan menyerupai protein dan materi genetik dan akan membentuk virion baru di permukaan sel. Setelah masuk kedalam membrane sel virus ini mengeluarkan genom RNA kedalam golgi sel dan sitoplasma kemudian ditranslasikan membentuk protein structural dan dua lipoprotein untuk dapat direplikasikan.

Kemampuan virus dan efek sitopatik dalam mengalahkan respon imun menentukan faktor keparahan infeksi virusnya, di sisi lain respon imun yang berlebih juga ikut mengambil peran dalam kerusakan jaringan. Saat virus masuk kedalam membrane sel, antigen virus akan disajikan ke *APC (Antigen Presentation Cell)*. Sistem imun humoral akan membentuk IgM dan IgG. IgM

pada SARS-CoV akan hilang pada hari ke 12, akan tetapi IgG bertahan lebih lama. Virus akan menginduksi vesikel membrane ganda yang tidak mempunyai PRRs (*Pattern Recognition Receptors*) sehingga dapat menghindari sistem imun dan dapat menyerupai di sehingga tidak dikenali oleh sel imun.

2.1.4 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis COVID-19 sangat bervariasi, mulai dari tidak bergejala sampai menunjukkan gejala gagal napas berat sehingga membutuhkan ventilator. 80% kasus ini tidak menunjukkan gejala yang parah, sekitar 15% kasus menunjukkan gejala pneumonia yang berat dan sekitar 5% menunjukkan kasus kritis seperti gagal napas, gagal multiorgan dan syok sehingga membutuhkan perawatan intensif. Sekitar 98% manifestasi klinis yang paling umum adalah demam, batuk, dan kelelahan pada pasien. Adapun gejala lainnya seperti sakit kepala, hemoptisis, diare dan produksi dahak. Gejala seperti mual-muntah, dan diare yang ditemukan pada pasien COVID-19 biasanya memiliki kondisi yang sangat parah dan kritis. Manifestasi klinis COVID-19 sangat mirip dengan gejala influenza yang terdiri dari batuk kering, sakit tenggorokan, demam, sakit kepala, kelelahan, hidung tersumbat dan bahkan bisa sampai menyebabkan gejala *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan juga gangguan koagulasi. Adapun manifestasi kulit yang terlibat dalam gejala COVID-19 seperti, maculopapular, papulovesikuler, urtikaria, purpura dan lesi iskemik trombotik. Reaksi inflamasi yang seharusnya ke virus berubah ke kardiomyosit, juga terjadi cedera miokard akibat stress oksidatif yang menyebabkan miokard akut.¹¹

Pasien dengan manifestasi klinis yang ringan dapat sembuh dalam kurang dari satu minggu, akan tetapi pada pasien yang manifestasinya berat bisa mengalami gagal napas progresif dikarenakan Coronavirus telah merusak alveolar hingga dapat menyebabkan kematian.¹⁷

Walaupun gejala utama kasus ini merupakan gejala respiratorik, tetapi pasien COVID-19 yang memiliki gejala berat menunjukkan adanya gangguan koagulopati yang sangat mirip dengan gangguan koagulopati sistemik lain seperti

trombosis mikroangiopati dan DIC (*disseminated intravascular coagulation*). Corona Virus mengakibatkan gangguan koagulasi sehingga keadaan protrombotik yang meningkat menyebabkan terjadinya tromboemboli arteri-vena dan trombositopenia. Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 akan terjadi hiperinflamasi yang menyebabkan terjadinya produksi trombin yang berlebih dan meningkatnya aktivasi kaskade koagulasi.⁵

Derajat COVID-19 terdiri dari derajat ringan, sedang, dan berat. Pasien dengan derajat ringan yang merupakan infeksi saluran napas yang disebabkan oleh virus tetapi tidak berkomplikasi dengan gejala seperti demam, kelelahan, batuk, nyeri otot, sesak, sakit tenggorokan, sakit kepala, dan kongesti hidung.. Adapun gejala yang tidak spesifik lainnya seperti mual dan muntah, diare, dan hilang penciuman dan pengecapan. Pada pasien dengan derajat sedang bisa ditemukan tanda-tanda pneumonia ringan dan tidak membutuhkan tambahan oksigen. Pada pasien dengan derajat berat ditemukan tanda-tanda pneumonia berat, ditambah satu atau lebih dari pernapasan yang lebih dari 30x permenit, SpO₂ < 93%, bisa terjadi distress pernapasan, penurunan kesadaran, sampai syok sepsis.¹⁷

2.1.5 Penegakkan Diagnosa

Penegakkan diagnosis dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Hal yang harus ditanyakan pada anamnesis adalah riwayat perjalanan, riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19, atau bekerja di fasilitas kesehatan yang merawat pasien yang terinfeksi COVID-19, ataupun berada di lingkungan atau satu rumah dengan pasien terkonfirmasi COVID-19.¹⁴

Pemeriksaan penunjang yang paling umum digunakan berupa RT-PCR (*Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction*), rRT-PCR (*Real-Time RT-PCR*) dan RT-LAM (*Reverse Transcription Loop-Dimediasi Isotermal Amplifikasi*). Pemeriksaan laboratorium berupa swab orofaring atau nasofaring merupakan diagnostic standar COVID-19 yang diakui di seluruh dunia.¹¹

Untuk pasien yang memiliki gejala demam, batuk, sakit tenggorokan, dyspnea, kelelahan harus dilakukan pemeriksaan CT-Scan (Computerized Tomography Scan). Teridentifikasi kekeruhan paru konsolidasi, *ground glass* parenkim paru bilateral, dan distribusi paru-paru perifer. Pada pasien COVID-19 yang tidak menunjukkan gejala dapat juga ditemukan kelainan CT-Scan dada yang progresif dari unilateral menjadi bilateral dan dapat berkembang menjadi konsolidasi dalam satu sampai tiga minggu.¹¹

Pemeriksaan penunjang lainnya adalah tes darah lengkap, kultur darah dan protein C-reaktif. Pada pemeriksaan darah lengkap bisa ditemukan penurunan atau limfosit yang normal dengan total sel darah putih mungkin normal. Pemeriksaan ulang harus dilakukan guna menentukan respons terapi dalam proses perbaikan klinis. Jika sudah didapatkan perbaikan klinis pada pasien dan hasil RT-PCR menunjukkan hasil negatif sebanyak dua kali pemeriksaan, maka pasien tersebut dinyatakan sembuh.¹⁴

Selain itu, pasien terkonfirmasi COVID-19 juga harus dilakukan pemeriksaan koagulasi, karena pada pasien COVID-19 terjadi gangguan koagulasi yang terdiri dari pemanjangan PT (*prothrombin time*) atau aPTT (*activated partial thromboplastin time*), peningkatan D-dimer, peningkatan fibrinogen, dan trombositopenia. Pada pasien COVID-19 menunjukkan adanya prokoagulan dan hiperinflamasi.⁵

Meningkatnya D-dimer yang sering ditemukan pada pasien COVID-19 merupakan faktor terjadinya ARDS dan tromboemboli vena. Komplikasi trombotik pada pasien COVID-19 ditandai dengan pemanjangan PT >3 atau aPTT >5. Terjadinya peningkatan fibrinogen sering ditemukan pada COVID-19, dan berhubungan dengan proses inflamasi dan kadar IL-6, akan tetapi pada kasus yang berat bisa terjadi penurunan kadar fibrinogen yang diakibatkan perburukan koagulopati.⁵

2.1.6 Tatalaksana

Sampai saat ini belum ada penatalaksanaan spesifik untuk antivirus maupun vaksinasi pada pasien COVID-19, akan tetapi yang bisa dilakukan adalah oksigenasi dan terapi simptomatik. Ventilasi mekanik dapat diberikan pada pasien yang mengalami gagal napas.¹

Walaupun belum ada obat yang terbukti efektif, China merekomendasikan obat untuk penanganan COVID-19 yaitu, Interferon- α sebanyak lima juta unit atau dosis ekuivalen selama 2 kali perhari secara inhalasi, Lopinavir 200 mg atau 50 mg perkapsul selama 2 kali 2 kapsul perhari secara oral, Ribavirin 500 mg sebanyak 2-3 kali perhari secara Intravena (bisa dikombinasi dengan Interferon- α atau Lopinavir), Umifenovir (arbidol) 200 mg sebanyak 3 kali perhari secara oral dan Klorokuin fosfat 500 mg sebanyak 2 kali perhari secara oral.^{1,17}

Menurut *World Health Organization* prinsip tatalaksana yaitu identifikasi pasien terlebih dahulu dan pasien dipisahkan dengan *severe acute respiratory infection* dan yang paling penting memperhatikan pencegahan dan pengendalian infeksi yang sesuai, memonitor dan terapi suportif dan tatalaksana secepatnya jika pasien menunjukkan gejala hipoksemia atau gagal napas, syok sepsis, *acute respiratory distress syndrome* dan kondisi kritis lain.¹⁴

Prinsip penanganan *acute respiratory distress syndrome* dibutuhkan pendekatan yang sungguh-sungguh dan sistematis untuk terapi penyebab injuri pada paru, dan *secondary injuries* pada organ lain untuk menghindari komplikasi. Selain antivirus, antiinflamasi dan antikoagulan sangat penting diberikan karena *ARDS* terjadi hiperinflamasi dan hiperkoagulasi. Terapi hemodinamik pasien juga direkomendasikan pada pasien COVID-19, cairan harus diimbangi dengan status volume cairan tubuh dengan tetap memantau *fluid responsiveness*.¹⁸

Terapi lain seperti terapi suportif juga penting diberikan seperti, vitamin B1, vitamin C tiap 8 jam, dan juga vitamin D. Terapi utama untuk pasien COVID-19 yang mengalami *acute respiratory distress syndrome* adalah oksigenasi untuk mengatasi hipoksemia akut. Terapi oksigenasi bisa dilakukan secara invasive maupun non-invasive. Terapi secara non-invasive bisa menggunakan *non-*

breathing mask (terapi oksigen konvensional), *non-invasive positive pressure ventilation* dan *high flow nasal canul*. Pemberian ventilasi mekanik harus disesuaikan dengan kondisi pasien.¹⁸

2.2 KOAGULOPATI PADA COVID-19

2.2.1 Perubahan Biomarker Koagulopati pada COVID-19

Penyebab COVID-19 adalah SARS-CoV-2. Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dilakukan pemeriksaan hemostasis menunjukkan pemanjangan pada *Prothrombin Time* (PT) dan *Activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT), yang paling bermakna pada pemeriksaan ini merupakan peningkatan D-dimer yang melebihi 0,5 mg/L pada pasien dengan gejala yang berat.¹²

Hubungan dari peningkatan ARDS dan gangguan koagulasi merupakan komplikasi yang buruk. Terjadinya gangguan koagulopati pada pasien terkonfirmasi COVID-19 akan menunjukkan hasil yang signifikan pada kasus yang berat. Oleh sebab itu, pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dibutuhkan pemantauan *Prothrombin Time* dan D-dimer rutin untuk penatalaksanaan yang sesuai dan tepat.¹²

Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 menunjukkan keadaan trombositopenia yang rendah dibandingkan dengan penderita DIC. Trombositopenia berhubungan dengan tingkat risiko keparahan penyakit dan kematian pada pasien terkonfirmasi COVID-19. Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang memiliki gejala sangat berat juga menunjukkan penurunan trombosit dan limfosit yang rendah.¹²

Trombositopenia akan memicu respon autoimun atau infeksi pada sel hematopoietik, tetapi pada infeksi SARS-CoV-2 masih belum diketahui mekanismenya. Keterlibatan sitokin proinflamasi diduga menjadi mekanisme terjadinya trombositosis pada COVID-19. Sitokin proinflamasi akan menghasilkan badai sitokin sehingga menyebabkan IL-6 dan (IL)-1 β akan merangsang proliferasi dari megakariosit yang nantinya akan menyebabkan trombositosis. Walaupun terjadi trombositopenia, kadar trombopoietin akan meningkat sehingga trombosit dapat ditingkatkan.¹²

2.2.2 Gejala Klinis Koagulopati pada COVID-19

Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 jarang terjadi perdarahan bahkan DIC. Hal yang menjadi perhatian khusus pada pasien COVID-19 adalah kejadian tromboemboli paru pada kasus yang berat dengan penurunan oksigen mendadak dan syok.¹²

Perdarahan pada tempat pemasangan kateter dan penusukan kedalam pembuluh vena merupakan gambaran perdarahan tipikal pada DIC. Hal ini bisa menunjukkan adanya trauma minimal atau ekimosis yang spontan. Trombosis pada DIC menyebabkan tromboflebitis yang terjadi di tempat yang tidak biasa, misalnya terjadinya gangguan ginjal tanpa penyebab, penurunan kesadaran dan kejang, ARDS, nekrosis kulit dan infark dermal.¹⁹

Pada pasien dengan DIC bisa menyebabkan terjadinya perdarahan pada gusi, vagina, rectum, dan area pembedahan atau trauma. Apabila melibatkan paru-paru akan menyebabkan sesak napas dan batuk berdarah saat terjadi emboli paru. Tanda lain dari DIC adalah tampaknya perdarahan yang jelas pada tubuh yang harus diperhatikan seperti ekimosis, ikterus, nekrosis, hematoma, dan bisa sampai gangren. Koagulasi yang terlalu banyak bisa membuat terjadinya purpura yang meluas, sianosis, dan petekiae.^{20,21,}

2.2.3 Mekanisme Koagulasi pada COVID-19

Patogenesis terjadinya gangguan koagulopati pada COVID-19 belum diketahui pasti, tetapi mekanismenya diduga berkaitan dengan beberapa bagian dari DIC/bacteria-induced septic coagulopathy. Produksi sitokin proinflamasi, peningkatan kerusakan terkait pola molekul, mekanisme kematian sel dan kerusakan endotel vaskular merupakan penyebab utama gangguan koagulasi ketika terjadi infeksi berat. Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 terjadi peningkatan kadar fibrin, pemanjangan *Prothrombin Time*, dan *Activated Partial Thromboplastin Time*, tetapi tidak separah DIC. Sitokin pro-inflamasi dan kemokin seperti IL-1 β , monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), dan tumor necrosis factor (TNF)- α terlibat dalam COVID-19.¹²

Peningkatan kemokin dan sitokin pro-inflamasi mengerahkan sel imun ke jaringan terinfeksi, yang pertama adalah untuk pertahanan tubuh, tetapi bisa mengakibatkan kerusakan pada pertahanan tubuh. Mekanisme ini sama dengan mekanisme infeksi bakteri, akan tetapi respon sistem limfatik lebih terlihat pada infeksi virus. Peningkatan TNF merangsang dan menginduksi stimulasi ligand yang merangsang apoptosis limfosit, sehingga terjadi penipisan limfoid yang kronis di kelenjar getah bening. Hal ini menyebabkan adanya limfopenia pada SARS-CoV-1 dan 2.¹²

Imun akan mengaktivasi Tissue Factor pada makrofag / monosit dan sel endotel pembuluh darah. Kaskade koagulasi dimulai oleh Tissue Factor di permukaan sel. Pada infeksi COVID-19, koagulopati ditandai dengan trombositopenia, peningkatan fibrinogen, deposisi fibrin dan pemanjangan PT dan aPTT. Pembentukan trombus pada mikrovaskuler berkaitan terhadap disfungsi organ dan iskemia jaringan. Walaupun perdarahan dan trombosis pada koagulopati berdampingan, gejala dominannya akan berbeda tergantung virus penyebabnya.¹²

2.3 Definisi Hemostasis

Hemostasis berarti darah tetap berada di dalam sistem pembuluh darah. Hemostasis memiliki komponen mekanismenya yaitu vaskular, endotel, trombosit, natural anticoagulant proteins, procoagulant plasma protein, protein antifibrinolitik dan protein fibrinolitik. Hemostasis merupakan kemampuan tubuh untuk menghentikan perdarahan dengan spontan agar tubuh tidak kehilangan banyak darah apabila terjadi luka di pembuluh darah, sehingga darah tetap cair dan mengalir dengan lancar. Untuk menjalankan hemostasis yang sempurna, semua komponen ini harus tersedia dalam jumlah yang cukup dan tempat yang tepat dan fungsi yang baik.^{22,19}

Proses hemostasis terdiri dari mekanisme pengaturan keseimbangan, fibrinolisis, hemostasis primer, dan hemostasis sekunder (koagulasi). Koordinasi dari agregasi trombosit, endotel pembuluh darah dan aktivasi jalur koagulasi merupakan komponen agar darah tetap cair dan berapa di sistem pembuluh darah.

Mekanisme koagulasi merupakan fungsi utama untuk menjaga keenceran darah agar darah dapat mengalir di sirkulasi yang baik sehingga membentuk hemostatik trombus atau trombus sementara di dinding pembuluh darah yang mengalami kerusakan.¹⁹

2.3.1 Mekanisme Hemostasis

Proses hemostasis ini berupa pembekuan darah (koagulasi) yang melibatkan pembuluh darah, protein plasma dan agregasi trombosit yang melarutkan pembekuan dan yang menyebabkan pembekuan darah. Terdapat tiga fase yang sama dalam hemostasis dan trombosis yaitu pembentukan benang fibrin yang terikat dengan agregasi trombosit sehingga akan membentuk sumbatan trombus dan hemostatik yang kuat dan lebih stabil, pembekuan pada pembentukan agregasi trombosit yang masih longgal, awal dan bersifat sementara di tempat luka, yang nantinya trombosit akan mengikat kolagen di tempat lukanya pembuluh darah dan trombin akan mengaktifkan dalam kaskade koagulasi di tempat yang sama, yang terakhir terdapat fase total agregasi hemostatik atau trombus oleh plasmin atau pelarutan parsial.²²

Terdapat dua lintasan yang membentuk pembekuan fibrin, yaitu lintasi ekstrinsik dan lintasan intrinsik yang mana keduanya bersifat independen walaupun terdapat perbedaan artificial yang dipertahankan. Jalur ekstrinsik dan intristik akan menyatu dalam sebuah jalur terakhir yang melibatkan pengaktifan prothrombin menjadi trombin dan pemecahan fibrinogen yang dikatalisasi untuk pembentukan fibrin. Peristiwa ini melibatkan beberapa jenis protein yaitu zimogen protease, kofaktor, fibrinogen, transglutaminase dan protein pengatur lainnya.²²

Mekanisme jalur intrinsik melibatkan faktor VIII, IX, X, XI, XII, dengan kininogen berat molekul yang tinggi dan fosfolipid trombosit. Jalur ini membentuk X yang aktif. Awal dimulainya jalur ini adalah fase kontak dengan kininogen dengan berat molekul yang berat, prekalikrein, faktor XI, XII, pada permukaan sel endotel. Pada saat proteolysis faktor XIIa diaktifkan oleh faktor

XII. Faktor XII akan menghasilkan lebih banyak kalikrein dengan menimbulkan aktivasi timbal balik dan juga melepaskan bradikinin dari kininogen.²²

Ion Ca^{2+} akan mengaktifkan faktor IX menjadi enzim serin protease sehingga terbentuk faktor IXa. Faktor ini nantinya akan memutuskan ikatan dengan Arg-Ile di faktor X guna menghasilkan serin protease 2-rantai yaitu faktor Xa. Reaksi ini memerlukan penyusunan beberapa komponen yang dinamakan kompleks tenase di permukaan trombosit yang aktif yaitu faktor IXa, faktor X, dan Ca^{2+} . Reaksi hemostasis ini melibatkan zimogen yang mengandung Gla (faktor XII, AX, X, dan II) yang berfungsi sebagai tempat pengikatan dengan afinitas yang tinggi untuk Ca^{2+} . Faktor VIII ini mempunyai fungsi sebagai reseptor untuk faktor X dan IXa di permukaan trombosit. Faktor VIIIa dibentuk oleh faktor VIII yang diaktifkan oleh trombin dalam jumlah yang sangat kecil lalu dinonaktifkan oleh trombin pada proses pemecahan lanjutan.²²

Mekanisme jalur ekstrinsik melibatkan faktor XII, X, Xa dan Ca^{2+} . Tempat cedera jaringan dengan faktor jaringan pada sel endotel diproduksi oleh faktor Xa. Faktor VII akan berinteraksi dengan faktor jaringan untuk mengaktifkannya. Glikoprotein yang mengandung Gla dalam faktor VII akan beredar dalam darah dan disintesis di hati. Untuk mengaktifkan faktor X dibutuhkan penggalak aktivitas enzimatik dari faktor VII yang berinteraksi dengan faktor jaringan. Faktor X akan membuat hubungan penting antara jalur ekstrinsik dan intrinsik. Faktor XIa dan XIIa dapat membuat kalikrein mengaktifkan urokinase rantai tunggal dan memotong plasminogen sehingga jalur intrinsik lebih penting dari fibrinolisis.²²

Inhibitor fisiologi utama yang menghambat koagulasi adalah *Tissue Factor Pathway Inhibitor*. Inhibitor ini beredar di darah dan terikat oleh lipoprotein. Faktor Xa akan dihambat oleh TFPI dengan cara berikatan dengan enzim disekitar area aktifnya. Faktor TFPI akan menghambat kompleks faktor jaringan dan faktor VIIa.²²

Pada mekanisme jalur bersama, faktor Xa dihasilkan oleh jalur intrinsik dan ekstrinsik yang mengubah protrombin menjadi trombin kemudian mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Saat permukaan trombosit aktif memerlukan komponen

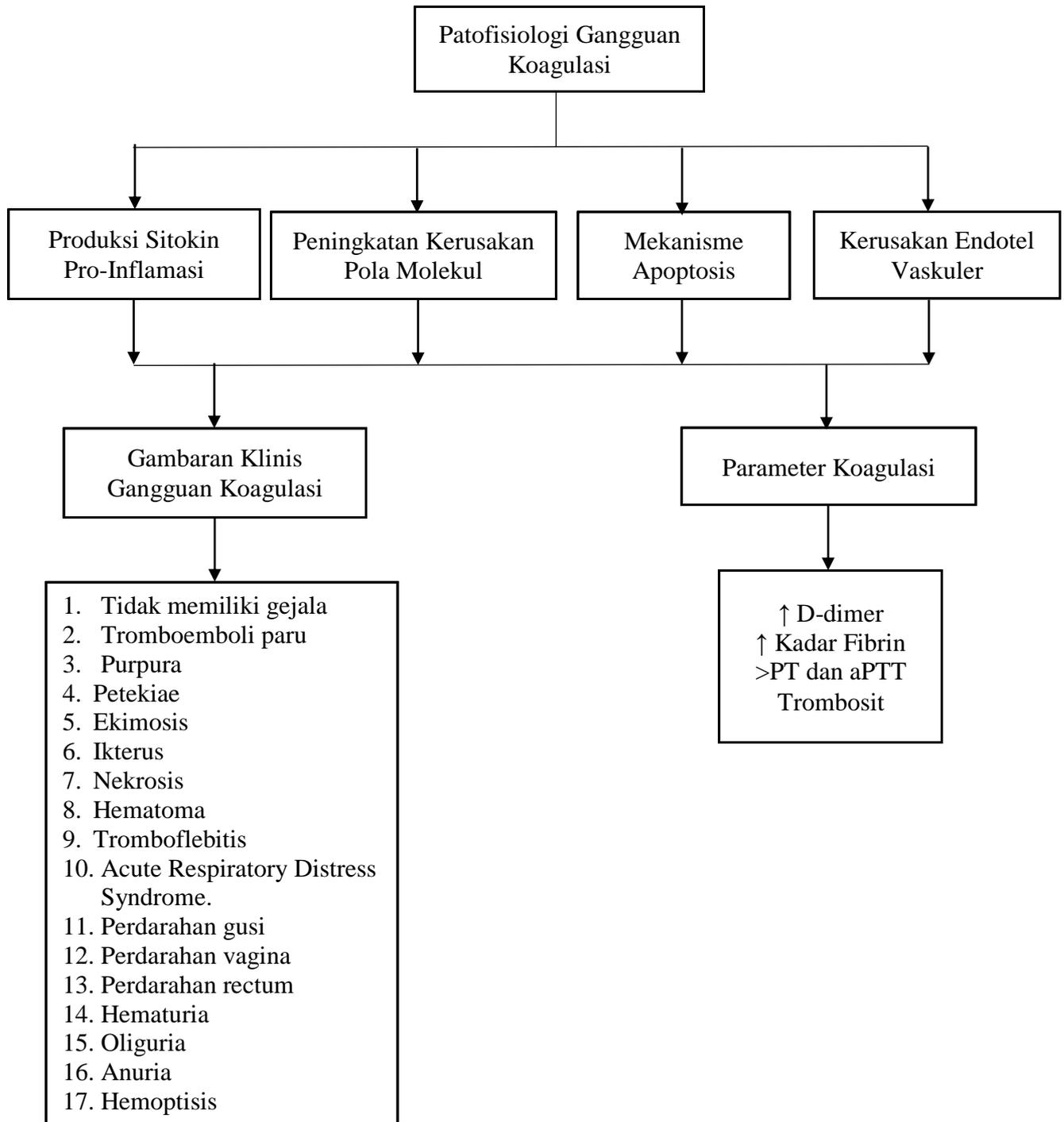
kompleks protrombinase yang terdiri dari Ca^{2+} , faktor Va, faktor Xa, protrombin dan fosfolipid anionic platelet untuk pengaktifan protrombin. Protrombin merupakan glikoprotein rantai tunggal yang disintesis oleh hati. Pada protrombin terdapat region terminal-amino dan tempat protease dalam region terminal-karboksil yang bergantung pada serin. Protrombin akan dipecahkan faktor Xa pada dua area aktif yang menghasilkan molekul trombin dua rantai yang aktif, kemudian akan dilepas dari permukaan trombosit. Ikatan disulfide akan menyatukan rantai A dan B pada trombin.²²

Faktor hemostasis terdiri dari hemostasis primer, hemostasis sekunder, dan hemostasis tersier. Hemostasis primer merupakan proses penghentian darah yang pertama jika terjadi perdarahan yang diawali dengan vasokonstriksi pembuluh darah dan pembentukan plak pada trombosit untuk menutup luka dan menghentikan perdarahan.^{22,19}

Hemostasis sekunder mempunyai faktor pembekuan dan anti pembekuan yang akhir dari mekanismenya adalah terbentuknya benang fibrin. Vasokonstriksi dan sumbatan oleh trombosit tidak cukup untuk mengatasi luka besar pada pembuluh darah atau jaringan lainnya. Hemostasis sekunder ini melibatkan faktor koagulasi, trombosit, dan juga mencakup pembentukan jaring fibrin. Hemostasis ini bersifat long-term response dan delayed.^{22,19}

Hemostasis tersier merupakan hemostasis lanjutan yang dijalankan oleh darah, hemostatik plug atau bekuan yang terbentuk akan dihancurkan pada sistem fibrinolisis. Penghancuran fibrin yang terbentuk akan diaktifkan sistem fibrin sehingga tidak membuat penghalang aliran darah dan menyebabkan fibrin dan endotel menjadi utuh lagi. Ini merupakan proses fisiologis yang kompleks untuk mempertahankan fluiditas darah melalui mekanisme antikoagulasi dan prokoagulasi yang ada dalam tubuh.²²

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep Penelitian

Gambaran Klinis
Gangguan Koagulasi

Parameter Koagulasi

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala ukur
Derajat COVID-19	Derajat COVID-19 yang diklasifikasikan berdasarkan gejala ke dalam gejala ringan, gejala sedang, dan gejala berat	Rekam Medis	1. Ringan 2. Sedang 3. Berat	Ordinal
Gambaran Klinis Gangguan Koagulasi	Gambaran klinis gangguan koagulopati dari pasien terkonfirmasi COVID-19 yang tercatat pada rekam medis	Rekam Medis	1. Tidak memiliki gejala 2. Tromboemboli paru 3. Purpura 4. Petekiae 5. Ekimosis 6. Ikterus 7. Nekrosis 8. Hematoma 9. Tromboflebitis 10. Acute Respiratory Distress Syndrome 11. Perdarahan gusi 12. Perdarahan vagina 13. Perdarahan rectum 14. Hematuria 15. Oliguria 16. Anuria 17. Hemoptisis	Nominal
Parameter Koagulasi	Biomarker sebagai penanda terjadinya gangguan	Rekam Medis	1. Prothrombine Time 2. Activated Partial	Nominal

koagulopati.	Thromboplastin Time
	3. D-dimer
	4. Trombosit

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif untuk melihat karakteristik klinis gangguan koagulasi dan parameter koagulasi pada pasien terkonfirmasi COVID-19. Data diambil dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUD. Mitra Medika Amplas

3.3 Waktu dan Tempat

3.3.1 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan dari bulan Mei–November 2021 dengan rincian seperti tabel berikut:

Tabel 3.1 Waktu Penelitian

No.	Kegiatan	Bulan ke							Indikator Kinerja
		5	6	7	8	9	10	11	
1	Pengajuan Judul								Penerimaan judul yang diajukan
2	Studi Kepustakaan								Mengumpulkan jurnal dan buku terkait penelitian
3	Pendaftaran seminar proposal								Seminar proposal
4	Pengumpulan data								Pengumpulan data rekam medik terkait penelitian
5	Pengolahan data dan analisis data								Hasil penelitian diolah untuk ditampilkan dan diujikan
6	Laporan hasil penelitian								Skripsi dan terpenuhinya syarat administrasi untuk

3.4.5 Kriteria Eksklusi

1. Rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 tanpa riwayat gangguan koagulasi di RSUD. Mitra Medika Amplas.
2. Rekam medis yang tidak lengkap di RSUD. Mitra Medika Amplas.

3.4.6 Identifikasi Variabel

3.5 Teknik Pengumpulan Data

Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUD. Mitra Medika Amplas periode April 2020 sampai April 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

3.6 Pengelolaan dan Analisis Data

3.6.1 Pengelolaan Data

a. *Editing*

Mengumpulkan seluruh data dari rekam medis, serta melakukan pemeriksaan kembali data-data yang terkumpul.

b. *Coding*

Data yang sudah terkumpul dan dikoreksi ketepatan dan kelengkapannya diberi kode untuk mempermudah proses analisis data di komputer.

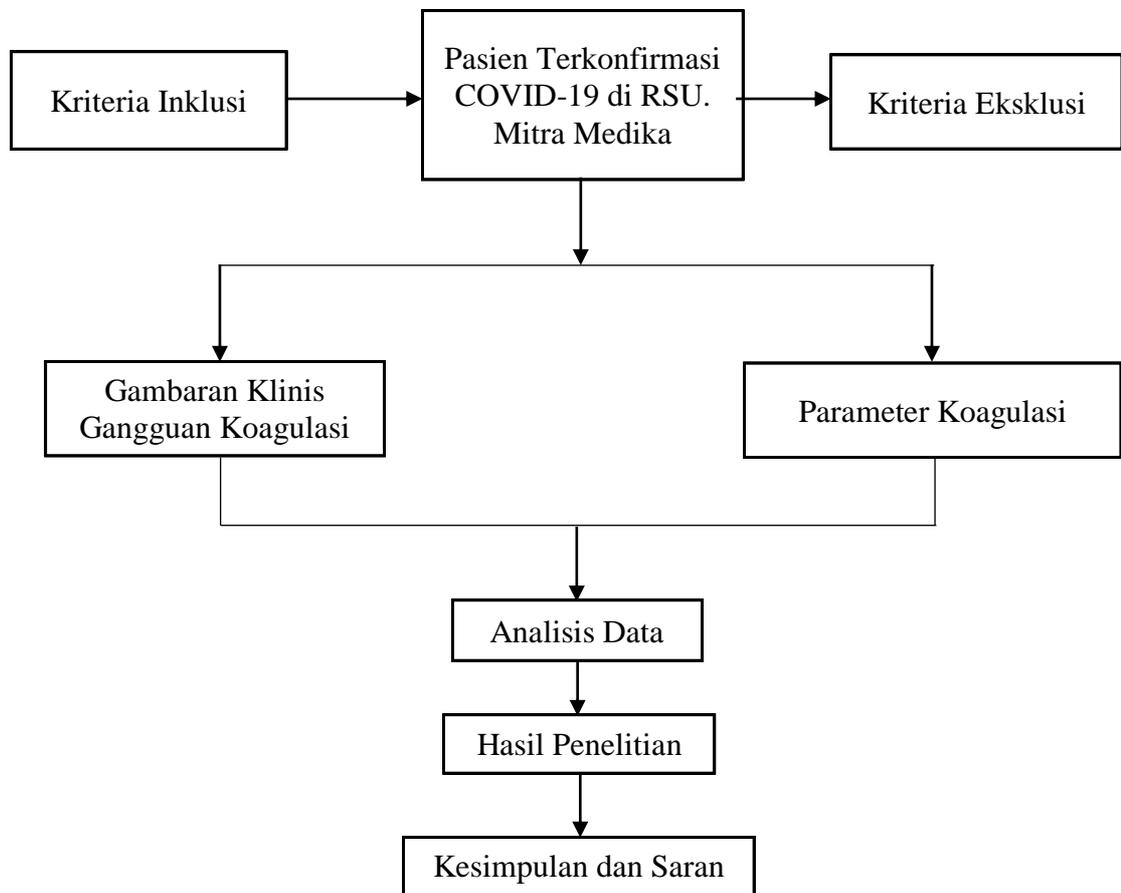
c. *Entry Data*

Memasukkan data ke *software* komputer untuk di analisis dengan program statistik.

3.6.2 Analisis Data

Menganalisis data dengan menggunakan program analisis statistik.

3.7 Kerangka Kerja



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif untuk melihat gambaran klinis gangguan koagulasi dan parameter koagulasi pada pasien terkonfirmasi COVID-19. Data diambil dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUD. Mitra Medika Amplas dari bulan April 2020 sampai dengan April 2021 berdasarkan persetujuan Komite Etik dengan No. 714KEPK/FKUMSU/2021.

Pada penelitian ini pengambilan besar sampel ditentukan dengan *total sampling*. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah semua rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan gangguan koagulasi di RSUD. Mitra Medika Amplas periode April 2020–April 2021. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 tanpa riwayat gangguan koagulasi di RSUD. Mitra Medika Amplas dan rekam medis yang tidak lengkap di RSUD. Mitra Medika Amplas. Pada penelitian ini didapatkan sampel berjumlah 52 orang.

4.1.1 Karakteristik Demografi Responden Penelitian

Distribusi frekuensi responden penelitian yaitu pasien terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan jenis kelamin dan usia.

Tabel 4.1 Karakteristik Demografi Responden Penelitian

Karakteristik Demografi	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis kelamin		

Karakteristik Demografi	Jumlah (n)	Persentase (%)
Laki-laki	30	57.7%
Perempuan	22	42.3%
Usia		
20-29 tahun	3	5.8%
30-39 tahun	8	15.4%
40-49 tahun	7	13.5%
50-59 tahun	8	15.4%
>60 tahun	26	50%
Komorbid		
<i>Acute Kidney Injury</i>	1	1.9%
<i>Chronic Heart Disease</i>	1	1.9%
<i>Chronic Kidney Disease</i>	1	1.9%
Diabetes mellitus tipe 2	10	19.2%
Hipertensi Primer	12	23.1%
<i>Hypertensive Heart Disease</i>	1	1.9%
NSTEMI	1	1.9%
TB paru	1	1.9%
Tidak Ditemukan	24	46.2%
Total	52	100%

Berdasarkan tabel diatas, dari 52 responden, didapatkan responden berjenis kelamin laki-laki yang terbanyak yaitu sebanyak 30 orang (57.7%). Berdasarkan usia, kelompok usia terbanyak ditemukan pada kelompok >60 tahun. Penyakit komorbid, paling tinggi ditemukan tanpa penyakit komorbid sebanyak 24 orang (46.2%), kemudian hipertensi primer sebanyak 12 orang (23.1%).

4.2 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Derajat COVID-19

Tabel 4.2 Derajat COVID-19

Derajat COVID-19	Jumlah (n)	Persentase (%)
Ringan	9	17.3%
Sedang	17	32.7%
Berat	26	50%
Total	52	100%

Pada tabel 4.2, derajat COVID-19 ditemukan pada derajat ringan sebanyak 9 orang (17.3%), sedang sebanyak 17 orang (32.7%) dan berat sebanyak 26 orang (50%).

4.3 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Gambaran Klinis Gangguan Koagulasi

Tabel 4.3 Gambaran Klinis Gangguan Koagulasi

Gangguan Koagulasi	Jumlah (n)	Persentase (%)
Tidak memiliki gejala	5	9.6%
Thromboemboli paru	2	3.8%
Purpura	7	13.5%
Petekiae	4	7.7%
Ekimosis	6	11.5%
Ikterus	5	9.6%
Nekrosis	1	1.9%
Hematoma	5	9.6%
Thrombophlebitis	3	5.8%
<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	4	7.7%
Perdarahan Gusi	2	3.8%
Perdarahan Vagina	1	1.9%
Perdarahan Rectum	1	1.9%
Hematuria	3	5.8%
Oliguria	1	1.9%
Anuria	1	1.9%

Hemoptisis	1	1.9%
Total	52	100%

Berdasarkan tabel 4.3, didapatkan manifestasi gangguan koagulasi paling banyak ditemukan yaitu purpura sebanyak 7 orang (13.5%), kemudian ekimosis sebanyak 6 orang (7.7%), tidak memiliki gejala, icterus, hematoma, masing masing sebanyak 5 orang (9.6%), petekiae, *acute respiratory distress syndrome* masing masing sebanyak 4 orang (7.7%), hematuria dan thrombophlebitis masing-masing pada 3 orang (5.8%), perdarahan gusi dan thromboemboli paru sebanyak 2 orang (3.8%) dan gejala nekrosis, perdarahan vagina, perdarahan rektum, oliguria, anuria dan hemoptisis masing masing terjadi pada 1 orang (1.9%).

4.4 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Parameter Koagulasi

Tabel 4.4 Parameter Koagulasi

Parameter Koagulasi	Jumlah (n)	Persentase (%)
Prothrombin time		
Normal	45	86.5%
Meningkat	7	13.5%
APTT		
Normal	39	75%
Meningkat	13	25%
D-Dimer		
Normal	7	13.5%
Meningkat	45	86.5%
Trombosit		
Normal	32	61.5%
Meningkat	3	5.8%
Menurun	17	32.7%
Total	52	100%

Pada tabel 4.4, parameter koagulasi ditemukan peningkatan *prothrombin time* (PT) pada 7 orang (13.5%), dan PT normal pada 45 orang (86.5%). Sementara itu, APTT normal ditemukan pada 39 orang (75%), dan meningkat pada 13 orang (25%). Pada nilai d-dimer, ditemukan meningkat pada 45 orang (86.5%) dan normal pada 7 orang (13.5%). Parameter trombosit, ditemukan normal pada 32 orang (61.5%), meningkat pada 3 orang (5.8%) dan menurun pada 17 orang (32.7%).

Tabel 4.5 Parameter Koagulasi Berdasarkan Derajat COVID-19

Parameter Koagulasi	Derajat COVID-19		
	Ringan n%	Sedang n%	Berat n%
Prothrombin time			
Normal	7 (15.6%)	16 (35.6%)	22 (48.9%)
Meningkat	2 (28.6%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)
APTT			
Normal	6 (15.4%)	14 (35.9%)	19 (48.7%)
Meningkat	3 (23.1%)	3 (23.1%)	7 (53.8%)
D-Dimer			
Normal	2 (28.6%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)
Meningkat	7 (15.6%)	15 (33.3%)	23 (51.1%)
Trombosit			
Normal	5 (15.6%)	12 (37.5%)	15 (46.9%)
Meningkat	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0 (0%)
Menurun	2 (11.8%)	4 (23.5%)	11 (64.7%)

Pada tabel 4.5 PT cenderung normal baik pada pasien derajat ringan, sedang, maupun berat. Begitu juga dengan aPTT yang juga normal pada semua derajat COVID-19. Berbanding terbalik dengan PT dan PTT, hasil pemeriksaan d-dimer pada pasien menunjukkan d-dimer meningkat pada semua derajat. Lebih dari 50% pasien d-dimer yang meningkat terjadi pada pasien COVID-19 derajat

berat. Sementara itu, kadar trombosit yang normal dan menurun menunjukkan persentase yang tidak jauh berbeda di semua derajat. Kecenderungannya menunjukkan bahwa trombosit normal lebih banyak dibandingkan trombositopenia pada semua derajat.

4.5 Pembahasan

Pada penelitian ini, didapatkan responden berjenis kelamin laki-laki yang terbanyak yaitu sebanyak 30 orang (57.7%). Kelompok usia terbanyak ditemukan pada kelompok >60 tahun sebanyak 26 orang (50%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Ajay Pradhan et al. yang dilakukan pada tahun 2020 dan 2021 yang menjelaskan bahwa laki-laki lebih banyak daripada perempuan dan usia rata-rata yang menderita COVID-19 adalah diatas 50 tahun.²⁴ Pria memiliki risiko lebih tinggi menderita COVID-19 yang sangat parah daripada perempuan. Hal ini terlihat dari hasil penelitian Jian Min Jin yang menunjukkan bahwa kematian pada pasien COVID-19 lebih banyak pada laki-laki daripada perempuan, yaitu 2,4 kali lipat peningkatan kematian pada pria daripada wanita.^{23,24}

Perbedaan tersebut mungkin disebabkan oleh faktor intrinsik lainnya, seperti respon imun mereka terhadap infeksi. Dalam sistem imun adaptif, perempuan memiliki jumlah sel T CD4+ yang lebih tinggi, aktivitas sitotoksik sel T CD8+ yang lebih kuat, dan peningkatan produksi imunoglobulin sel B dibandingkan dengan pria. Perempuan memiliki peningkatan kapasitas untuk meningkatkan respons imun humoral dibandingkan dengan laki-laki.^{23,25}

Perempuan menghasilkan lebih banyak interferon tipe 1 (IFN) dan sitokin antivirus yang kuat seperti reseptor 7 dibandingkan pria. Interferon dan sitokin

tersebut penting untuk respons awal pada COVID-19. Peningkatan produksi IFN oleh perempuan dikaitkan dengan konsentrasi hormon seks dan jumlah kromosom X yang ada. Kromosom X mengandung banyak gen yang berhubungan dengan kekebalan, sebagaimana dibuktikan dengan adanya banyak gangguan imunodefisiensi terkait-X. Gen imun yang dikodekan X dapat diekspresikan secara bervariasi pada kedua alel dalam sel imun pada perempuan sehingga meningkatkan keragaman respons imun. Kadar estradiol pada perempuan juga mampu melawan penyakit menular dengan meningkatkan respon sel T, meningkatkan produksi antibodi, hipermutasi somatik dan pergantian kelas. Estradiol juga meningkatkan jumlah neutrofil; dan produksi sitokin monosit/makrofag.²⁴ Sebaliknya, testosteron pada pria menekan sistem kekebalan: hipo-androgenisme dikaitkan dengan peningkatan sitokin inflamasi, titer antibodi, rasio CD4/CD8, dan sel pembunuh alami, dan penurunan sel T regulator.²⁶

Pada penelitian ini ditemukan tanpa penyakit komorbid sebanyak 24 orang (46.2%), pasien dengan komorbid hipertensi primer sebanyak 12 orang (23.1%), diabetes mellitus tipe 2 sebanyak 10 orang (19.2%), dan *Acute Kidney Injury*, *Chronic Heart Disease*, *Chronic Kidney Disease*, *Hypertensive Heart Disease*, NSTEMI, dan TB paru masing masing ditemukan pada 1 orang (1.9%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Sanyaolu tahun 2020 yang menemukan bahwa komorbiditas yang paling umum dijumpai pada pasien COVID-19 adalah hipertensi. Hal ini terjadi karena interaksi antara protein lonjakan virus dan reseptor ACE memastikan masuknya virus ke dalam sel alveolar bersamaan dengan disintegrasi struktural. Respon inflamasi yang dimulai adalah karena

pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL6 dan TNF alfa. Selanjutnya, terjadi badai sitokin telah terlibat dalam pasien dengan hipertensi terkait COVID-19 dan dimediasi oleh respons deregulasi dari sub tipe sel T helper, serta peningkatan Ca^{2+} intraseluler yang diinduksi hipoksia, yang mengakibatkan apoptosis miosit jantung.²⁶

Penelitian ini menunjukkan bahwa 50% pasien berada pada derajat atau berat. Hal tersebut bisa terjadi karena pasien terdiagnosa COVID-19 dengan gejala ringan-sedang seringkali tidak datang ke rumah sakit dengan gejala yang tidak begitu mengganggu atau bahkan bisa asimtomatik. Pasien dirawat dengan COVID-19 gejala berat karena dengan gejala yang begitu mengganggu, seperti gejala distress pernafasan ataupun demam tinggi, sejalan dengan penelitian yang menyatakan bahwa lebih sering dijumpai pasien COVID-19 dengan gejala berat dikarenakan terlambatnya diagnosa COVID-19 sejak awal sehingga pasien datang dengan gejala berat.²⁷ Sementara itu, penelitian oleh Eythorsson tahun 2021 menemukan bahwa sebagian besar pasien COVID-19 dengan derajat ringan dikarenakan tingkat kesadaran masyarakat yang baik untuk melakukan pengecekan atau skrinning yang sudah disediakan oleh penyedia layanan kesehatan.²⁸

Pada penelitian ini didapati manifestasi klinis gangguan koagulasi paling banyak dijumpai yaitu purpura sebanyak 7 orang (13.5%), kemudian ekimosis sebanyak 6 orang (7.7%), tidak memiliki gejala, icterus, hematoma, masing masing sebanyak 5 orang (9.6%), petekiae, *acute respiratory distress syndrome* masing masing sebanyak 4 orang (7.7%), hematuria dan thrombophlebitis masing-

masing pada 3 orang (5.8%), perdarahan gusi dan thromboemboli paru sebanyak 2 orang (3.8%) dan gejala nekrosis, perdarahan vagina, perdarahan rectum, oliguria, anuria dan hemoptisis masing masing terjadi pada 1 orang (1.9%).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ortega-Paz et al. menunjukkan terdapat 4% pasien COVID-19 menunjukkan manifestasi gangguan kulit berupa purpura. Manifestasi gangguan kulit ini umumnya akan sembuh dalam 2-15 hari. Ketika SARS-CoV-2 masuk melalui reseptor ACE-2 dipermukaan sel, protein S dari SARS-Cov-2 akan berikatan dengan ACE-2. Reseptor ACE-2 bisa ditemukan di usus halus, ginjal, paru, jantung, pembuluh darah, hati, dan kulit. Reseptor ACE-2 ditemukan di stratum basal epidermis dan kelenjar ekrin, dan merupakan *port de entrée* bagi virus mencapai reseptor ACE-2 di keratinosit, sehingga menimbulkan manifestasi gangguan kulit pada COVID-19 seperti purpura.^{29,30} Sementara itu, tingkat tromboemboli vena yang dikonfirmasi secara radiografis sebesar 4,8%, sedangkan secara klinis dijumpai kejadian trombotik arteri, dan komplikasi trombotik non-pembuluh darah, seperti trombosis, sehingga tingkat komplikasi trombotik keseluruhan sebesar 9,5%.²⁷ Jumlah pasien yang mengalami DIC sedikit berdasarkan kombinasi penilaian klinis dan parameter laboratorium.³¹

Perubahan parameter koagulasi pada penelitian ini ditemukan lebih dari tiga per empat pasien memiliki parameter PT dan aPTT normal. Pada kebanyakan kasus COVID-19, aPTT hampir normal, yang berbeda dari apa yang telah diamati pada penyakit serupa (yaitu, SARS dan MERS). Mekanisme aPTT yang mendekati normal pada COVID-19 tidak sepenuhnya dipahami, meskipun

peningkatan dramatis kadar faktor VIII selama peradangan adalah penjelasan yang masuk akal.³²

Pada penelitian sebelumnya oleh Varikasuvu Seshadri et al. menunjukkan hasil yang normal pada PT dan APTT pada pasien yang selamat. Sebagian besar kasus COVID-19 menunjukkan PT dan APTT normal dikarenakan parameter ini lebih konsisten dikaitkan dengan kasus DIC. Hal ini dikarenakan pada kasus COVID-19 peningkatan yang signifikan dilihat pada kadar d-dimer yang terjadi pada pasien dengan kasus parah dan kritis yang dirawat dengan kondisi protrombotik.³³

Begitu juga dengan parameter trombosit, pada penelitian ini lebih dari 60% pasien memiliki nilai trombosit normal. Sementara itu, trombosit rendah ditemukan pada sekitar 30%. Pada pasien COVID-19 jumlah trombosit tidak terlalu memiliki hubungan dengan derajat keparahan penyakit ini. Trombosit memiliki peran penting baik dalam proses hemostasis maupun trombotik. Aktivasi trombositopenia dapat meningkatkan risiko perdarahan. Umumnya, trombositopenia reaktif pada berbagai macam infeksi virus, tetapi penelitian sebelumnya menyatakan bahwa pada pasien COVID-19 jumlah trombosit dalam batas normal sering ditemukan pada awal pengobatan, sedangkan trombositopenia sering dilaporkan pada pasien kritis atau non-survivor.³³

Lebih dari 80% pasien pada penelitian ini menunjukkan nilai d-dimer meningkat. Hal ini terbukti dari penelitian-penelitian sebelumnya yang menunjukkan hasil yang sama, yaitu terjadi peningkatan d-dimer pada pasien COVID-19.^{24,27,34,35} Peningkatan kadar d-dimer umum terjadi pada pasien rawat

inap dan pasien kritis pada umumnya dan tidak diukur dan diteliti secara rutin setiap hari pada pasien lain seperti yang saat ini dilakukan pada pasien dengan COVID-19.³⁶ Peningkatan parameter koagulasi seperti PT, APTT, dan d-dimer pada presentasi awal merupakan predictor komplikasi perdarahan dan kematian selama rawat inap.^{34,35}

Pada distribusi frekuensi parameter koagulasi dan derajat COVID-19, terlihat hasil bahwa pada parameter PT normal pada meningkat pada derajat berat sebanyak 4 (57,1%), sedangkan pada kasus sedang 1 (14,3%), dan ringan 2 (28,6%). APTT juga meningkat pada kasus sedang sebanyak 7 orang (53,8%), sedangkan pada kasus ringan dan sedang memiliki jumlah yang sama yaitu 3 (23,1%).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ortega-Paz et al. pada kelompok yang selamat, pasien mengalami PT yang memanjang lebih banyak dibandingkan pada kelompok yang meninggal. Sementara itu, pemanjangan APTT lebih banyak pada pasien yang meninggal dibandingkan dengan pasien yang selamat.²⁵ Sebuah penelitian oleh Jodhinata tahun 2020 menemukan hasil yang berbeda, yaitu kelompok yang selamat dan yang tidak bertahan tidak menunjukkan perbedaan statistik dan tidak ada hubungan PT dengan tingkat keparahan atau kematian.³¹ Sebaliknya, penelitian lain oleh Khasif Ambreen et al. tahun 2021 menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara pemanjangan PT dan APTT dengan keparahan dan kematian pada pasien COVID-19.^{37,35} PT dan APTT mungkin gagal dalam pengenalan awal dan dipengaruhi oleh banyak faktor (misalnya antikoagulan).³¹

Kadar trombosit bisa menunjukkan keadaan normal maupun penurunan pada COVID-19. Pada penelitian ini ditemukan bahwa trombosit normal pada kasus berat sedikit lebih banyak daripada pasien dengan trombositopenia. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Zanza tahun 2021 yang menunjukkan sebagian besar pasien memiliki jumlah trombosit yang normal, yaitu 90 (96,8%) pasien, sedangkan jumlah trombosit yang rendah diantara kelompok pasien yang sembuh hanya (3,2%) pasien. Pada kelompok non-survivor, 1 (12,5%) pasien menunjukkan jumlah trombosit yang rendah.²⁵ Rata-rata jumlah trombosit ditemukan lebih rendah pada kelompok yang tidak selamat daripada kelompok yang selamat meskipun kedua kelompok menunjukkan jumlah trombosit rata-rata dalam kisaran normal. Namun, tidak ada hubungan yang ditemukan antara jumlah trombosit dan kematian.^{25,35}

Trombosit memainkan peran penting dalam inflamasi dan respon infeksi. Trombosit normal yang terjadi pada pasien COVID-19 berhubungan dengan sistem imunitas seseorang dan aktivasi koagulasi untuk mempertahankan jumlah trombosit.³⁸ Sebaliknya, pada sebuah penelitian Shanen Jin et al. ditemukan trombositopenia pada pasien yang meninggal.³⁴ Penurunan jumlah trombosit juga terlihat dalam kaitannya dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19. Jumlah trombosit bukan merupakan indikator kematian pada pasien COVID-19.^{25,35} Mekanisme terjadinya trombositopenia pada pasien COVID-19 masih belum jelas. Tetapi terdapat 3 mekanisme utama yang menyebabkan trombositopenia yaitu peningkatan destruksi trombosit, penurunan produksi trombosit, dan peningkatan penggunaan trombosit. Pada pasien COVID-19 terjadi badai sitokin

yang menyebabkan hancurnya *hematopoietic progenitor cells* di sumsum tulang belakang sehingga terjadilah penurunan trombosit.³⁹

Parameter yang sering ditemukan meningkat pada pasien COVID-19, yaitu d-dimer. Pada penelitian ini ditemukan peningkatan d-dimer pada (51,1%) pasien derajat berat. Penelitian oleh Maryan Aboughdir menunjukkan 47 (50,5%) dari pasien yang selamat memiliki nilai d-dimer yang meningkat, sementara semua 8 (100%) pasien yang meninggal menunjukkan peningkatan kadar d-dimer.^{29,30} Peningkatan d-dimer adalah salah satu penanda laboratorium hemostatik abnormal yang paling konsisten pada pasien COVID-19. Peningkatan D-dimer saat masuk memprediksi penyakit kritis dan kematian, serta komplikasi perdarahan dan trombotik. D-dimer ditemukan meningkat pada banyak pasien baik pada kelompok yang selamat maupun yang tidak, tetapi lebih tinggi terlihat pada kelompok yang meninggal. Penelitian serupa menunjukkan peningkatan insiden kematian pada pasien dengan d-dimer >0.2 ug/ml.^{37,40} D-dimer meningkat pada pasien COVID-19 yang parah. Peningkatan d-dimer mencerminkan keadaan hiperkoagulasi dan kejadian tromboemboli vena, yang dikaitkan dengan ISPA dan kematian pasien COVID-19. Kondisi terbaring di tempat tidur jangka panjang, obesitas, merokok, dan usia lanjut tidak hanya merupakan faktor risiko keparahan COVID-19 tetapi juga menyebabkan peningkatan d-dimer.⁴¹

Saat ini, telah diamati bahwa COVID-19 dapat menyebabkan berbagai tingkat disfungsi koagulasi. Sel endotel memainkan peran kunci dalam regulasi pembekuan darah dan fibrinolisis. Respon imun in vivo pasien dengan COVID-19 menyiratkan pelepasan berbagai mediator inflamasi seperti interleukin 6 (IL-6).

Ada kerusakan sel endotel vaskular, memulai jalur koagulasi endogen. Sel-sel endotel yang rusak meningkatkan pelepasan faktor von Willebrand (vWF) dan faktor jaringan (TF), dan kemudian jaringan subendotel menjadi terbuka. Dengan adanya ion kalsium, faktor VII diaktifkan untuk memulai sistem koagulasi eksogen dan mempercepat produksi trombin, menghasilkan aktivasi sistem koagulasi atau fibrinolisis.⁴⁰ Selain itu, peradangan sistemik dapat mengaktifkan Nox2, dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berasal dari Nox2 akan mempengaruhi pembekuan darah. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa, selain disfungsi koagulasi, pasien COVID-19 juga memiliki tingkat kerusakan hati yang berbeda. Patogenesis kerusakan hati yang diperumit oleh COVID-19 belum jelas; namun, diduga *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) yang memediasi invasi SARS-CoV-2 ke sel target. Sel epitel saluran empedu sangat mengekspresikan ACE2, dan tingkat ekspresinya mirip dengan sel alveolar tipe II, yang merupakan tipe sel target utama SARS-CoV-2 di paru-paru.^{40,42} Setelah infeksi SARS-CoV-2, sel-sel kekebalan diaktifkan, dan akumulasi sel-sel kekebalan yang berlebihan terjadi. Sel-sel inflamasi yang teraktivasi secara berlebihan yang menginfiltrasi jaringan melepaskan banyak sitokin proinflamasi, radikal bebas oksigen, dll., yang dapat menyebabkan kerusakan organ.³⁷

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Didapati responden berjenis kelamin laki laki yang lebih banyak dari perempuan. Kelompok usia terbanyak dijumpai pada kelompok >60 tahun dan penyakit komorbid paling tinggi adalah hipertensi dan diabetes.
2. Derajat COVID-19 paling banyak adalah pasien dengan derajat berat (50%).
3. Manifestasi gangguan koagulasi paling banyak dijumpai yaitu purpura sebanyak 7 orang, kemudian ekimosis sebanyak 6 orang, tidak memiliki gejala, icterus, hematoma, masing masing sebanyak 5 orang, petekiae, *acute respiratory distress syndrome* masing masing sebanyak 4 orang, hematuria dan thrombophlebitis masing-masing pada 3 orang, perdarahan gusi dan thromboemboli paru sebanyak 2 orang, dan gejala nekrosis, perdarahan vagina, perdarahan rectum, oliguria, anuria dan hemoptisis masing masing terjadi pada 1 orang.
4. Parameter koagulasi paling banyak pada pasien COVID-19 dijumpai PT dan APTT normal, sedangkan d-dimer meningkat. Trombosit normal sedikit lebih banyak dibandingkan trombositopenia.
5. Parameter koagulasi berdasarkan derajat COVID-19, terlihat hasil bahwa d-dimer meningkat pada derajat berat lebih banyak dibandingkan dengan derajat ringan-sedang. Parameter yang sering ditemukan meningkat pada pasien COVID-19, yaitu d-dimer.

5.2 Saran

1. Pada penelitian ke depannya, hendaknya peneliti selanjutnya melihat hubungan korelasi antara variabel parameter koagulasi dengan luaran pada pasien COVID-19, dengan menambahkan variabel yang lebih variatif.
2. Pemeriksaan parameter koagulasi secara rutin pada pasien COVID-19 dapat mencegah keparahan dan kematian pasien dengan pemberian terapi sesuai hasil pemeriksaan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones*. 2020;7(1):45. doi:10.7454/jpdi.v7i1.415
2. Fitriani NI. COVID-19: Virologi, Patogenesis, dan Manifestasi Klinis. *J Med Malahayati, Vol 4, Nomor 3, Juli 2020*. 2020;2507(February):1-9.
3. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1015-1024. doi:10.1097/CM9.0000000000000722
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
5. Willim HA, Hardigaloeh AT, Supit AI. Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(3):749-756. doi:10.15562/ism.v11i3.766
6. Willim HA, Ketaren I, Supit AI. Dampak Coronavirus Disease 2019 terhadap Sistem Kardiovaskular. *e-CliniC*. 2020;8(2):237-245. doi:10.35790/ecl.8.2.2020.30540
7. WHO. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) World Health Situation Report - 1. *WHO Indones Situat Rep*. 2020;2019(March):1-6.
8. WHO. Coronavirus Disease Coronavirus Disease (COVID-19) Spreads. *Who*. 2020;75(2):1-22. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf>.
9. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. *World Heal Organ*. 2020;(October):1-10. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-update-on-covid-19---16-october-2020>.
10. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta Sebaran. [Htpps://Covid19GoId/Peta-Sebaran](https://Covid19GoId/Peta-Sebaran). 2020. <https://covid19.go.id/peta-sebaran>.
11. Sutrisno, Achmad Chusnu Romdhoni, Andrianto AM. Manifestasi Klinis Multiorgan COVID-19. In: ; 2021:417.
12. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2103-2109. doi:10.1111/jth.14975
13. Agus Jati Sunggoro, Ibnu Purwanto MH. Trombosis pada corona virus disease (covid-19) Parameter hemostasis. *J Kedokt Syiah Kuala*. 2020;20(3):191-198.
14. PDPI. Multi-Drug Resistance Tuberculosis: *J respirologi Indones*. 2020;40(2):128.
15. Prastyowati A. Mengenal Karakteristik Virus SARS-CoV-2 Penyebab Penyakit COVID-19 Sebagai Dasar Upaya Untuk Pengembangan Obat Antivirus Dan Vaksin. *BioTrends*. 2020;11(1):1-10.
16. Wahidah I, Athallah R, Hartono NFS, Rafqie MCA, Septiadi MA. Pandemi COVID-19: Analisis Perencanaan Pemerintah dan Masyarakat

- dalam Berbagai Upaya Pencegahan. *J Manaj dan Organ*. 2020;11(3):179-188. doi:10.29244/jmo.v11i3.31695
17. Levani, Prastya, Mawaddatunnadila. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi. *J Kedokt dan Kesehatan*. 2021;17(1):44-57. <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/JKK/article/view/6340>.
 18. Fatoni AZ, Rakhmatullah R. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) pada Pneumonia COVID-19. *J Anaesth Pain*. 2021;2(1):11-24. doi:10.21776/ub.jap.2021.002.01.02
 19. Umar I, Sujud RW. Hemostasis dan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). *J Anaesth Pain*. 2020;1(2):19-32.
 20. Nehring. RACSM. Disseminated intravascular coagulation. *NCBI BookShelf*. 2020:1-6.
 21. Endo S, Shimazaki R, Gando S, et al. An open-label, randomized, phase 3 study of the efficacy and safety of antithrombin gamma in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation syndrome. *J Intensive Care*. 2018;6(1):1-9. doi:10.1186/s40560-018-0339-z
 22. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. *Hemostasis*.; 2018.
 23. Lin J, Yan H, Chen H, et al. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(2):934-944. doi:10.1002/jmv.26346
 24. Kohansal Vajari M, Shirin M, Pourbagheri-Sigaroodi A, Akbari ME, Abolghasemi H, Bashash D. COVID-19-related coagulopathy: A review of pathophysiology and pharmaceutical management. *Cell Biol Int*. 2021;45(9):1832-1850. doi:10.1002/cbin.11623
 25. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2021;46(xxxx):100745. doi:10.1016/j.blre.2020.100745
 26. Reddy S, Saurabh V, Naveen V. Markers of coagulation dysfunction and inflammation in diabetic and non - diabetic COVID - 19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):941-946. doi:10.1007/s11239-020-02270-w
 27. Chen X, Wang Q, Xu M, Li C. A Retrospective Analysis of the Coagulation Dysfunction in COVID-19 Patients. 2020:1-4. doi:10.1177/1076029620964868
 28. Eythorsson E, Helgason D, Ingvarsson RF, et al. Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: Population based cohort study. *BMJ*. 2020;371. doi:10.1136/bmj.m4529
 29. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):627-639. doi:10.1007/s40257-020-00558-4
 30. Amalia I. Manifestasi Klinis COVID-19 pada Kulit. *Cermin Dunia Kedokt*. 2020;47(9):659-662. <http://www.cdkjournal.com/index.php/CDK/article/view/1189>.
 31. Sai C, Hanting L, Tie L, Rong H, Rong G, Junhua Z. Correlation analysis of coagulation dysfunction and liver damage in patients with novel

- coronavirus pneumonia : a single-center , retrospective , observational study. *Ups J Med Sci.* 2020;125(4):293-296. doi:10.1080/03009734.2020.1822960
32. Goodarzi K, Bendapudi PK, Bornikova L, et al. COVID-19 and coagulation : bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. 2020;136(4):489-500. doi:10.1182/blood.2020006520
 33. Rahmawaty D, Nadia Muslimah Annisa, Haryati. Hemostatic Factors and Its Correlation with Outcomes of COVID-19 Confirmed Patients in Ulin Regional Hospital Banjarmasin. *ACI (Acta Cardiol Indones.* 2021;7(2):7. doi:10.22146/jaci.v7i2.1241
 34. Liu H, Wang Z, Sun H, Teng T, Li Y, Zhou X. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19 : Current Understanding and Implications for Antithrombotic Treatment in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention. 2021;7(January):1-10. doi:10.3389/fcvm.2020.599334
 35. Azizi N, ter Avest E, Hoek AE, et al. Optimal anatomical location for needle chest decompression for tension pneumothorax: A multicenter prospective cohort study. *Injury.* 2021;52(2):213-218. doi:10.1016/j.injury.2020.10.068
 36. Xiang G, Hao S, Fu C, et al. The effect of coagulation factors in 2019 novel coronavirus patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(7):e24537. doi:10.1097/MD.00000000000024537
 37. Araya S, Mamo MA, Tsegay YG, et al. Blood coagulation parameter abnormalities in hospitalized patients with confirmed. 2021:1-9. doi:10.1371/journal.pone.0252939
 38. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15-27. doi:10.1159/000512007
 39. Mayestika P, Hasmira MH. Analisis Jumlah Trombosit Pada Pasien Terinfeksi Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus (SARS-CoV-2). *J Perspekt.* 2021;4(4):519. doi:10.24036/perspektif.v4i4.466
 40. Zanza C, Racca F, Longhitano Y, et al. Risk Management and Treatment of Coagulation Disorders Related to COVID-19 Infection. 2021.
 41. Angiolillo DJ. Coronavirus Disease 2019 – Associated Thrombosis and Coagulopathy : Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. 2021:1-24. doi:10.1161/JAHA.120.019650
 42. Jodhinata C, Kurniawan A, Halim devina adella. *A Systematic Review of Coronavirus Disease 2019 with Respiratory Distress Syndrome in Adult: Focus on Risk Factors, Mechanism, Diagnosis, and Treatment.* Vol 8.; 2020.

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Ethical Clearance*



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
 HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
 FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
 FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
 DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
 "ETHICAL APPROVAL"
 No : 714KEPK/FKUMSU/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
 The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Amelia Amanda
 Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
 Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
 Title

"KARAKTERISTIK KLINIS GANGGUAN KOAGULASI DAN PARAMETER KOAGULASI PADA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19"

"CLINICAL CHARACTERISTICS OF COAGULATION DISORDERS AND COAGULATION PARAMETERS IN PATIENTS WITH CONFIRMED COVID-19"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 02 Desember 2021 sampai dengan tanggal 02 Desember 2022
 The declaration of ethics applies during the periode December 02, 2021 until December 02, 2022

Medan, 02 Desember 2021
 Ketua

 Dr. dr. Nurfadly, MKT

Lampiran 2. Surat Izin Penelitian



"Melayani Dengan Senyum"

RSU. MITRA MEDIKA

Jalan Sisingamangaraja No. 11 Medan – Kelurahan Harjosari I
Kecamatan Medan Amplas. Telp. (061) 7879080, 7879070
E-mail : info@mitramedika-amplas.co.id - Website : www.mitramedika-amplas.co.id

Medan, 17 Desember 2021

No. : 094/DIR/EXT/RSMMA/XII/2021
Lamp. : -
Hal : **Balasan Izin Penelitian**

Kepada Yth.
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Di
Tempat

Dengan hormat,

Sesuai dengan surat Permohonan Izin Penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan Nomor 1667/IL.3-AU/UMSU-08/F/2021 pada tanggal 09 Desember 2021, maka dengan ini RSU. Mitra Medika Amplas memberikan izin kepada:

Nama	: Amelia Amanda
NPM	: 1808260038
Jurusan	: Pendidikan Dokter

Untuk melakukan penelitian dalam rangka menyusun Skripsi dengan judul:
"Karakteristik Klinis Gangguan Koagulasi dan Parameter Koagulasi Pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19"

Demikian surat ini kami sampaikan atas perhatian kami ucapkan terima kasih.

☞ Direktur



dr. H. Sjahrial R Anas, MHA

Tembusan :
1. Arsip

Lampiran 3. Surat Selesai Penelitian



"Melayani Dengan Senyum"

RSU. MITRA MEDIKA

Jalan Sisingamangaraja No. 11 Medan – Kelurahan Harjosari I
Kecamatan Medan Amplas. Telp. (061) 7879080, 7879070
E-mail : info@mitramedika-amplas.co.id - Website : www.mitramedika-amplas.co.id

SURAT KETERANGAN

NOMOR : 196/DIR/EXT/RSMMA/I/2022

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama	: dr. H. Sjahrial R. Anas, MHA
Jabatan	: Direktur

Dengan ini menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa :

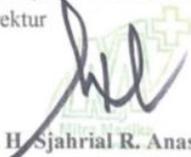
Nama	: Amelia Amanda
NPM	: 1808260038

Telah melaksanakan penelitian di RSU. Mitra Medika Amplas dalam rangka menyusun Skripsi dengan judul: "Karakteristik Klinis Gangguan Koagulasi dan Parameter Koagulasi Pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19" dari tanggal 17 Desember 2021 sampai dengan tanggal 31 Desember 2021.

Demikian surat keterangan ini dibuat dengan sebenarnya, untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 28 Januari 2022

Direktur



dr. H. Sjahrial R. Anas, MHA

Tembusan :

1. Arsip

Lampiran 4. Hasil Penelitian

JenisKelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	30	57.7	57.7	57.7
	Perempuan	22	42.3	42.3	100.0
	Total	52	100.0	100.0	

Usia

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	20-29 tahun	3	5.8	5.8	5.8
	30-39 tahun	8	15.4	15.4	21.2
	40-49 tahun	7	13.5	13.5	34.6
	50-59 tahun	8	15.4	15.4	50.0
	>60 tahun	26	50.0	50.0	100.0
	Total	52	100.0	100.0	

Komorbid

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Acute Kidney In	1	1.9	1.9	1.9
	Chronic Heart D	1	1.9	1.9	3.8
	Chronic Kidney	1	1.9	1.9	5.8
	DM tipe 2	10	19.2	19.2	25.0
	Hipertensi	12	23.1	23.1	48.1
	Hypertensive he	1	1.9	1.9	50.0
	NSTEMI	1	1.9	1.9	51.9
	TB paru	1	1.9	1.9	53.8
	Tidak Dijumpai	24	46.2	46.2	100.0
	Total	52	100.0	100.0	

DerajatCOVID19

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ringan	9	17.3	17.3	17.3
	Sedang	17	32.7	32.7	50.0
	Berat	26	50.0	50.0	100.0
	Total	52	100.0	100.0	

Gambaran Gangguan Koagulasi

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak memiliki gejala	5	9.6	9.6	9.6
	Thromboemboli paru	2	3.8	3.8	13.5
	Purpura	7	13.5	13.5	26.9
	Petekiae	4	7.7	7.7	34.6
	Ekimosis	6	11.5	11.5	46.2
	Ikterus	5	9.6	9.6	55.8
	Nekrosis	1	1.9	1.9	57.7
	Hematoma	5	9.6	9.6	67.3
	Thrombophlebitis	3	5.8	5.8	73.1
	Acute Respiratory Distress Syndrome	4	7.7	7.7	80.8
	Perdarahan Gusi	2	3.8	3.8	84.6
	Perdarahan Vagina	1	1.9	1.9	86.5
	Perdarahan Rectum	1	1.9	1.9	88.5
	Hematuria	3	5.8	5.8	94.2
	Oliguria	1	1.9	1.9	96.2
	Anuria	1	1.9	1.9	98.1
	Hemoptisis	1	1.9	1.9	100.0
Total	52	100.0	100.0		

PT

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Normal	45	86.5	86.5	86.5
	Meningkat	7	13.5	13.5	100.0
	Total	52	100.0	100.0	

APTT

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Normal	39	75.0	75.0	75.0
	Meningkat	13	25.0	25.0	100.0
	Total	52	100.0	100.0	

D-Dimer

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Normal	7	13.5	13.5	13.5
	Meningkat	45	86.5	86.5	100.0
	Total	52	100.0	100.0	

Trombosit

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Normal	32	61.5	61.5	61.5
	Meningkat	3	5.8	5.8	67.3
	Menurun	17	32.7	32.7	100.0
	Total	52	100.0	100.0	

PT * DerajatCOVID19 Crosstabulation

		DerajatCOVID19			Total	
		Ringan	Sedang	Berat		
PT	Normal	Count	7	16	22	45
		% within PT	15.6%	35.6%	48.9%	100.0%
	Meningkat	Count	2	1	4	7
		% within PT	28.6%	14.3%	57.1%	100.0%
Total	Count	9	17	26	52	
	% within PT	17.3%	32.7%	50.0%	100.0%	

APTT * DerajatCOVID19 Crosstabulation

		DerajatCOVID19			Total	
		Ringan	Sedang	Berat		
APTT	Normal	Count	6	14	19	39
		% within APTT	15.4%	35.9%	48.7%	100.0%
	Meningkat	Count	3	3	7	13
		% within APTT	23.1%	23.1%	53.8%	100.0%
Total	Count	9	17	26	52	
	% within APTT	17.3%	32.7%	50.0%	100.0%	

DDimer * DerajatCOVID19 Crosstabulation

		DerajatCOVID19			Total	
		Ringan	Sedang	Berat		
DDimer	Normal	Count	2	2	3	7
		% within DDimer	28.6%	28.6%	42.9%	100.0%
	Meningkat	Count	7	15	23	45
		% within DDimer	15.6%	33.3%	51.1%	100.0%
Total	Count	9	17	26	52	
	% within DDimer	17.3%	32.7%	50.0%	100.0%	

Trombosit * DerajatCOVID19 Crosstabulation

		DerajatCOVID19			Total	
		Ringan	Sedang	Berat		
Trombosit	Normal	Count	5	12	15	32
		% within Trombosit	15.6%	37.5%	46.9%	100.0%
	Meningkat	Count	2	1	0	3
		% within Trombosit	66.7%	33.3%	0.0%	100.0%
	Menurun	Count	2	4	11	17
		% within Trombosit	11.8%	23.5%	64.7%	100.0%
Total	Count	9	17	26	52	
	% within Trombosit	17.3%	32.7%	50.0%	100.0%	

Lampiran 5. Dokumentasi



Lampiran 7. Artikel Publikasi

GAMBARAN KLINIS GANGGUAN KOAGULASI DAN PARAMETER KOAGULASI PADA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19

Amelia Amanda¹, Ratih Yulistika Utami²

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Jln. Gedung Arca No.53, Medan-Sumatera Utara, 2019

Email: ameliaamanda708@gmail.com¹, ratihyutami@gmail.com²

Abstract

Background: the corona virus is an infectious disease in humans caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus-2 (SARS-CoV-2). Patients who are confirmed COVID-19 checked status are his coags. In most patients, COVID-19 has haematologic abnormality, it is known through the examination of the peripheral blood in the form of leukopenia, decreased the number of eosinophil, thrombocytopenia, anemia, increase in the ratio of neutrophils, enhancement of the LED, and coagulation parameters include D-dimer, aPTT, PT, platelets and fibrinogen. The production of proinflammatory cytokines, increased damage-associated pattern molecules, the mechanism of cell death and damage to the vascular endothelium is a major cause of coagulation disorders occurs when the infection is heavy. **Purpose:** this study aims to determine the clinical picture of the disorder of coagulation and coagulation parameters in patients with confirmed COVID-19. **Method:** this research uses descriptive method using secondary data from medical record. **Results:** in this research, there are clinical disorders of coagulation dominated by purpura (13,5%) and skin (11,5%), while the parameters of coagulation, which dominate the d-dimer (of 86.5%) and thrombocytopenia (32,7%). **Conclusion:** the clinical picture most often found in patients with COVID-19 with coagulation disorders is purpura and parameters of coagulation of the most rising is d-dimer.

Keywords: COVID-19, the coagulation parameters

Abstrak

Latar belakang: corona virus adalah penyakit infeksi pada manusia yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus-2 (SARS-CoV-2). Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 diperiksa status koagulasinya. Pada sebagian besar pasien COVID-19 memiliki kelainan hematologi, hal ini diketahui melalui pemeriksaan darah perifer berupa leukopenia, penurunan jumlah eosinofil, trombotopenia, anemia, peningkatan rasio netrofil, peningkatan LED, dan parameter koagulasi meliputi D-dimer, aPTT, PT, trombosit dan fibrinogen. Produksi sitokin proinflamasi, peningkatan kerusakan terkait pola molekul, mekanisme kematian sel dan kerusakan endotel vaskular merupakan penyebab utama gangguan koagulasi ketika terjadi infeksi berat. **Tujuan:** penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran klinis gangguan koagulasi dan parameter koagulasi pada pasien terkonfirmasi COVID-19. **Metode:** penelitian ini menggunakan metode deskriptif menggunakan data sekunder dari rekam medis. **Hasil:** pada penelitian ini terdapat gambaran klinis gangguan koagulasi didominasi oleh purpura (13,5%) dan ekimosis (11,5%), sedangkan parameter koagulasi yang mendominasi adalah d-dimer (86,5%) dan trombotopenia (32,7%). **Kesimpulan:** gambaran klinis yang paling banyak dijumpai pada pasien COVID-19 dengan gangguan koagulasi adalah purpura dan parameter koagulasi yang paling meningkat adalah d-dimer.

Kata kunci: COVID-19, parameter koagulasi, gangguan koagulasi

PENDAHULUAN

Pada Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, telah dilaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui pasti penyebab dan sumber penularannya. Awalnya pasien yang terdiagnosa *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* ini hanya lima orang. Penyakit ini menyebar dengan sangat cepat diberbagai provinsi di China, Jepang, Thailand, dan Korea Selatan dalam waktu tidak sampai satu bulan.¹⁻⁴ Penyakit yang disebabkan oleh Virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* atau sebelumnya disebut 2019-nCoV ini dinamakan *Corona Virus Disease (COVID-19)* oleh *World Health Organization (WHO)* pada tanggal 11 Februari 2020. Penyakit *Corona Virus Disease (Covid-19)* yang awalnya merupakan masalah kesehatan semata, menjadi pandemik global karena kasusnya yang terus meningkat.⁵⁻⁸

Menurut *World Health Organization*, terdapat 600 ribu lebih kasus dan 33 ribu kematian di seluruh dunia pada tanggal 30 Maret 2020.¹ Amerika merupakan negara maju yang menjadi pusat pandemik COVID-19 karena jumlah kasusnya mencapai >13 juta kasus dengan kematian sebanyak >461 ribu kematian.⁸ Pada tanggal 30 Agustus 2020, WHO melaporkan sebanyak 24 juta kasus terkonfirmasi COVID-19 di seluruh dunia dengan >800 ribu kematian.^{1,2,9}

Penyebaran virus ini sangat cepat, termasuk di Indonesia. Hal ini menyebabkan banyak dampak negatif yang harus dihadapi oleh masyarakat. Di Indonesia menyumbang sekitar 693 ribu kasus terkonfirmasi COVID-19, dimana terdapat 108 kasus aktif, lebih dari 20 ribu kasus meninggal dan sebanyak 564 ribu kasus sembuh. Sementara itu, di Kota Medan tercatat sebanyak 15.286 kasus sembuh, 585 kasus meninggal dan 613 kasus sembuh. Jumlah pasien

terkonfirmasi COVID-19 di Kota Medan mencapai 16.848 orang per tanggal 3 Juni 2021.¹⁰

SARS-CoV-2 ini merupakan virus RNA yang berantai tunggal, terbungkus, berantai dengan ukuran genom sekitar 26-32 kilobase. Jika genom RNA virus ini menyebar ke tubuh bisa menyebabkan gangguan pada saluran pernapasan, saluran gastrointestinal, dan sistem saraf pusat. Genom dari virus ini berbentuk hampir bulat yang memiliki diameter 60-100nm dengan panjang sekitar 29,9kb dan berujung runcing.¹¹

Terdapat empat protein struktural dalam genom RNA virus ini, yaitu: *nucleocapsid (N)*, amplop (E), membrane (M), dan protein yang berujung runcing (S). Virus ini mudah menempel pada jaringan manusia dikarenakan memiliki protein yang berujung runcing tersebut. Protein yang runcing ini dibagi menjadi dua subunit: subunit S1 yaitu NTD (domain terminal-N dan RBD (domain pengikat reseptor); dan subunit S2 yaitu FP (peptide fusi), HR 1 dan 2 (bagian heptad), TM (trans-membran) dan CP (domain sitoplasma). Genom virus ini lebih dari 96% identik dengan kelelawar. Hal ini di identifikasikan dari kelelawar di China.^{1,11}

Awalnya virus ini dikira hanya menyerang organ berupa paru-paru saja, ternyata juga dapat menyerang seluruh organ tubuh manusia. Gejala klinis tiap organ sangat variatif dan susah dikenali. Beberapa organ yang terserang virus ini dapat menyebabkan gejala klinis seperti pada hidung menyebabkan anosmia, pada mata menyebabkan konjungtivitis, pada intestinal menyebabkan diare dan pada kardiovaskular menyebabkan gangguan pembekuan darah dan vasokonstriksi pembuluh darah.¹¹

Pada sebagian besar pasien COVID-19 memiliki kelainan hematologi, hal ini diketahui melalui

pemeriksaan darah perifer berupa leukopenia, penurunan jumlah eosinophil, trombositopenia, anemia, peningkatan rasio netrofil, peningkatan LED, dan parameter koagulasi yang tidak normal yaitu peningkatan D-dimer. SARS-CoV 2 masuk kedalam trombosit dan mengkonversi prostaglandin H2 menjadi tromboksan A-2, sehingga menyebabkan vasokonstriksi dan agregasi trombosit. Tromboksan yang dikeluarkan akan menjadi kaskade koagulasi sehingga terjadilah pembentukan fibrin, dimana fibrin akan terakumulasi dan mengikat trombosit sehingga terjadilah hiperkoagulasi dan pembentukan *clot*.¹¹

Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 diperiksa status koagulasinya. Pasien COVID-19 yang memiliki gejala berat menunjukkan adanya gangguan koagulopati yang sangat mirip dengan gangguan koagulopati sistemik lain seperti trombotik mikrovaskulopati dan DIC (*disseminated intravascular coagulation*). Pemeriksaan ini meliputi D-dimer, aPTT, PT, trombosit dan fibrinogen. Dalam 7 hingga 10 hari setelah timbulnya gejala atau setelah rawat inap, hasil pemeriksaan menunjukkan penurunan fibrinogen yang cepat terkait DIC dan peningkatan D-dimer. Terdapat 59% kasus pada pasien dengan infeksi berat menunjukkan terjadi peningkatan D-dimer yang signifikan.^{5,11}

Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 jarang terjadi perdarahan dan juga DIC, walaupun terjadi pemanjangan aPTT, penurunan trombosit, dan pemanjangan D-dimer. Hal yang menjadi perhatian khusus pada pasien COVID-19 adalah kejadian tromboemboli paru pada kasus yang berat dengan penurunan oksigen mendadak dan syok.¹² Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dilakukan pemeriksaan hemostasis menunjukkan pemanjangan pada *Prothrombin Time* (PT) dan *Activated*

Partial Thromboplastin Time (aPTT) , yang paling bermakna pada pemeriksaan ini merupakan peningkatan D-dimer yang melebihi 0,5 mg/L pada pasien dengan gejala yang berat.¹²

Hubungan dari peningkatan ARDS dan gangguan koagulasi merupakan komplikasi yang buruk. Terjadinya gangguan koagulopati pada pasien terkonfirmasi COVID-19 akan menunjukkan hasil yang signifikan pada kasus yang berat. Oleh sebab itu, pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dibutuhkan pemantauan *Prothrombin Time* dan D-dimer rutin untuk penatalaksanaan yang sesuai dan tepat.¹²

Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 menunjukkan keadaan trombositopenia yang rendah dibandingkan dengan penderita DIC. Trombositopenia berhubungan dengan tingkat risiko keparahan penyakit dan kematian pada pasien terkonfirmasi COVID-19. Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang memiliki gejala sangat berat juga menunjukkan penurunan trombosit dan limfosit yang rendah.¹²

Trombositopenia akan memicu respon autoimun atau infeksi pada sel hematopoietik, tetapi pada infeksi SARS-CoV-2 masih belum diketahui mekanismenya. Keterlibatan sitokin proinflamasi diduga menjadi mekanisme terjadinya trombotik pada COVID-19. Sitokin proinflamasi akan menghasilkan badai sitokin sehingga menyebabkan IL-6 dan (IL)-1 β akan merangsang proliferasi dari megakariosit yang nantinya akan menyebabkan trombositosis. Walaupun terjadi trombositopenia, kadar trombopoietin akan meningkat sehingga trombosit dapat ditingkatkan.¹²

METODE

Jenis penelitian ini adalah deskriptif. Penelitian mulai dilakukan dengan mencari literature sampai pengolahan data selama Juli 2021 sampai

Januari 2022. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Mitra Medika Amplas. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan Teknik total sampling. Sampel yang menjadi subjek penelitian ini adalah pasien di RSUD Mitra Medika Amplas yang memenuhi kriteria inklusi selama periode April 2020 hingga April 2021. Data yang diambil dalam penelitian ini adalah data sekunder berupa data rekam medis penderita COVID-19 periode April 2020 hingga April 2021.

HASIL

Tabel 1. Karakteristik Demografi Responden Penelitian

Karakteristik Demografi	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	30	57.7%
Perempuan	22	42.3%
Karakteristik Demografi		
Usia		
20-29 tahun	3	5.8%
30-39 tahun	8	15.4%
40-49 tahun	7	13.5%
50-59 tahun	8	15.4%
>60 tahun	26	50%
Komorbid		
Acute Kidney Injury	1	1.9%
Chronic Heart Disease	1	1.9%
Chronic Kidney Disease	1	1.9%
Diabetes mellitus tipe 2	10	19.2%
Hipertensi Primer	12	23.1%
Hypertensive Heart Disease	1	1.9%
NSTEMI	1	1.9%
TB paru	1	1.9%

Tidak Ditemukan	24	46.2%
Total	52	100%

Berdasarkan tabel diatas, dari 52 responden, didapatkan responden berjenis kelamin laki-laki yang terbanyak yaitu sebanyak 30 orang (57.7%). Berdasarkan usia, kelompok usia terbanyak ditemukan pada kelompok >60 tahun. Penyakit komorbid, paling tinggi ditemukan tanpa penyakit komorbid sebanyak 24 orang (46.2%), kemudian hipertensi primer sebanyak 12 orang (23.1%).

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Derajat COVID-19

Derajat COVID-19	Jumlah (n)	Persentase (%)
Ringan	9	17.3%
Sedang	17	32.7%
Berat	26	50%
Total	52	100%

Pada tabel 2 diatas, menjelaskan bahwa derajat COVID-19 terbanyak ditemukan pada derajat sedang sebanyak 17 orang (32.7%) dan berat sebanyak 26 orang (50%).

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Gambaran Klinis Gangguan Koagulasi

Gangguan Koagulasi	Jumlah (n)	Persentase (%)
Tidak memiliki gejala	5	9.6%
Thromboemboli paru	2	3.8%
Purpura	7	13.5%
Petekiae	4	7.7%
Ekimosis	6	11.5%
Ikterus	5	9.6%
Nekrosis	1	1.9%

Hematoma	5	9.6%
Thrombophlebitis	3	5.8%
<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	4	7.7%
Perdarahan Gusi	2	3.8%
Perdarahan Vagina	1	1.9%
Perdarahan Rectum	1	1.9%
Hematuria	3	5.8%
Oliguria	1	1.9%
Anuria	1	1.9%
Hemoptisis	1	1.9%
Total	52	100%

Berdasarkan tabel diatas, menjelaskan bahwa didapatkan manifestasi gangguan koagulasi paling banyak ditemukan yaitu purpura sebanyak 7 orang (13.5%), kemudian ekimosis sebanyak 6 orang (7.7%), tidak memiliki gejala, icterus, hematoma, masing masing sebanyak 5 orang (9.6%), petekiae, *acute respiratory distress syndrome* masing masing sebanyak 4 orang (7.7%), hematuria dan thrombophlebitis masing-masing pada 3 orang (5.8%), perdarahan gusi dan thromboemboli paru sebanyak 2 orang (3.8%) dan gejala nekrosis, perdarahan vagina, perdarahan rektum, oliguria, anuria dan hemoptisis masing masing terjadi pada 1 orang (1.9%).

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Parameter Koagulasi

Parameter Koagulasi	Jumlah (n)	Persentase (%)
Prothrombin time		
Normal	45	86.5%
Meningkat	7	13.5%
APTT		
Normal	39	75%
Meningkat	13	25%
D-Dimer		
Normal	7	13.5%

Meningkat	45	86.5%
Trombosit		
Normal	32	61.5%
Meningkat	3	5.8%
Menurun	17	32.7%
Total	52	100%

Pada tabel 4 diatas, menjelaskan bahwa parameter koagulasi ditemukan peningkatan *prothrombin time* (PT) pada 7 orang (13.5%). Sementara itu, APTT ditemukan meningkat pada 13 orang (25%). Pada nilai d-dimer, ditemukan meningkat pada 45 orang (86.5%). Parameter trombosit, ditemukan meningkat pada 3 orang (5.8%) dan menurun pada 17 orang (32.7%).

Tabel 5. Distribusi Frekuensi Parameter Koagulasi Berdasarkan Derajat COVID-19.

Parameter Koagulasi	Derajat COVID-19		
	Ringan n%	Sedang n%	Berat n%
Prothrombin time			
Normal	7(15.6%)	16 (35.6%)	22 (48.9%)
Meningkat	2 (28.6%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)
APTT			
Normal	6 (15.4%)	14 (35.9%)	19 (48.7%)
Meningkat	3 (23.1%)	3 (23.1%)	7 (53.8%)
D-Dimer			
Normal	2 (28.6%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)
Meningkat	7 (15.6%)	15 (33.3%)	23 (51.1%)
Trombosit			
Normal	5 (15.6%)	12 (37.5%)	15 (46.9%)
Meningkat	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0 (0%)
Menurun	2 (11.8%)	4 (23.5%)	11 (64.7%)

Pada tabel 5 diatas, menjelaskan bahwa PT cenderung normal baik pada pasien derajat ringan, sedang, maupun berat. Begitu juga dengan aPTT yang juga normal pada semua derajat COVID-19. Berbanding terbalik dengan PT dan aPTT, hasil pemeriksaan d-dimer pada pasien menunjukkan d-dimer meningkat pada semua derajat. Lebih dari 50% pasien d-dimer yang meningkat terjadi pada pasien COVID-19 derajat berat. Sementara itu, kadar trombosit yang

normal dan menurun menunjukkan persentase yang tidak jauh berbeda di semua derajat. Kecenderungannya menunjukkan bahwa trombosit normal lebih banyak dibandingkan trombositopenia pada semua derajat.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, didapatkan responden berjenis kelamin laki-laki yang terbanyak yaitu sebanyak 30 orang (57.7%). Kelompok usia terbanyak ditemukan pada kelompok >60 tahun sebanyak 26 orang (50%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Ajay Pradhan et al. yang dilakukan pada tahun 2020 dan 2021 yang menjelaskan bahwa laki-laki lebih banyak daripada perempuan dan usia rata-rata yang menderita COVID-19 adalah diatas 50 tahun.¹³ Pria memiliki risiko lebih tinggi menderita COVID-19 yang sangat parah daripada perempuan. Hal ini terlihat dari hasil penelitian Jian Min Jin yang menunjukkan bahwa kematian pada pasien COVID-19 lebih banyak pada laki-laki daripada perempuan, yaitu 2,4 kali lipat peningkatan kematian pada pria daripada wanita.^{13,14}

Perbedaan tersebut mungkin disebabkan oleh faktor intrinsik lainnya, seperti respon imun mereka terhadap infeksi. Dalam sistem imun adaptif, perempuan memiliki jumlah sel T CD4+ yang lebih tinggi, aktivitas sitotoksik sel T CD8+ yang lebih kuat, dan peningkatan produksi imunoglobulin sel B dibandingkan dengan pria. Perempuan memiliki peningkatan kapasitas untuk meningkatkan respons imun humoral dibandingkan dengan laki-laki.^{14,15}

Pada penelitian ini ditemukan tanpa penyakit komorbid sebanyak 24 orang (46.2%), pasien dengan komorbid hipertensi primer sebanyak 12 orang (23.1%), diabetes mellitus tipe 2 sebanyak 10 orang (19.2%), dan *Acute Kidney Injury, Chronic Heart Disease,*

Chronic Kidney Disease, Hypertensive Heart Disease, NSTEMI, dan TB paru masing masing ditemukan pada 1 orang (1.9%).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Sanyaolu tahun 2020 yang menemukan bahwa komorbiditas yang paling umum dijumpai pada pasien COVID-19 adalah hipertensi. Hal ini terjadi karena interaksi antara protein lonjakan virus dan reseptor ACE memastikan masuknya virus ke dalam sel alveolar bersamaan dengan disintegrasi struktural. Respon inflamasi yang dimulai adalah karena pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL6 dan TNF alfa. Selanjutnya, terjadi badai sitokin telah terlibat dalam pasien dengan hipertensi terkait COVID-19 dan dimediasi oleh respons deregulasi dari subtipe sel T helper, serta peningkatan Ca²⁺ intraseluler yang diinduksi hipoksia, yang mengakibatkan apoptosis miosit jantung.¹⁶

Penelitian ini menunjukkan bahwa 50% pasien berada pada derajat atau berat. Hal tersebut bisa terjadi karena pasien terdiagnosa COVID-19 dengan gejala ringan-sedang seringkali tidak datang ke rumah sakit dengan gejala yang tidak begitu mengganggu atau bahkan bisa asimtomatik. Pasien dirawat dengan COVID-19 gejala berat karena dengan gejala yang begitu mengganggu, seperti gejala distress pernafasan ataupun demam tinggi, sejalan dengan penelitian yang menyatakan bahwa lebih sering dijumpai pasien COVID-19 dengan gejala berat dikarenakan terlambatnya diagnosa COVID-19 sejak awal sehingga pasien datang dengan gejala berat.¹⁷ Sementara itu, penelitian oleh Eythorsson tahun 2021 menemukan bahwa sebagian besar pasien COVID-19 dengan derajat ringan dikarenakan tingkat kesadaran masyarakat yang baik untuk melakukan pengecekan atau skrining yang sudah

disediakan oleh penyedia layanan kesehatan.¹⁸

Pada penelitian ini didapati manifestasi klinis gangguan koagulasi paling banyak dijumpai yaitu purpura sebanyak 7 orang (13.5%), kemudian ekimosis sebanyak 6 orang (7.7%), tidak memiliki gejala, icterus, hematoma, masing masing sebanyak 5 orang (9.6%), petekiae, *acute respiratory distress syndrome* masing masing sebanyak 4 orang (7.7%), hematuria dan thrombophlebitis masing-masing pada 3 orang (5.8%), perdarahan gusi dan thromboemboli paru sebanyak 2 orang (3.8%) dan gejala nekrosis, perdarahan vagina, perdarahan rectum, oliguria, anuria dan hemoptisis masing masing terjadi pada 1 orang (1.9%).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ortega-Paz et al. menunjukkan terdapat 4% pasien COVID-19 menunjukkan manifestasi gangguan kulit berupa purpura. Manifestasi gangguan kulit ini umumnya akan sembuh dalam 2-15 hari. Ketika SARS-CoV-2 masuk melalui reseptor ACE-2 dipermukaan sel, protein S dari SARS-Cov-2 akan berikatan dengan ACE-2. Reseptor ACE-2 bisa ditemukan di usus halus, ginjal, paru, jantung, pembuluh darah, hati, dan kulit. Reseptor ACE-2 ditemukan di stratum basal epidermis dan kelenjar ekrin, dan merupakan *port de entrée* bagi virus mencapai reseptor ACE-2 di keratinosit, sehingga menimbulkan manifestasi gangguan kulit pada COVID-19 seperti purpura.^{19,20} Sementara itu, tingkat tromboemboli vena yang dikonfirmasi secara radiografis sebesar 4,8%, sedangkan secara klinis dijumpai kejadian trombotik arteri, dan komplikasi trombotik non-pembuluh darah, seperti trombosis, sehingga tingkat komplikasi trombotik keseluruhan sebesar 9,5%.¹⁷ Jumlah pasien yang mengalami DIC

sedikit berdasarkan kombinasi penilaian klinis dan parameter laboratorium.²¹

Perubahan parameter koagulasi pada penelitian ini ditemukan lebih dari tiga per empat pasien memiliki parameter PT dan aPTT normal. Pada kebanyakan kasus COVID-19, aPTT hampir normal, yang berbeda dari apa yang telah diamati pada penyakit serupa (yaitu, SARS dan MERS). Mekanisme aPTT yang mendekati normal pada COVID-19 tidak sepenuhnya dipahami, meskipun peningkatan dramatis kadar faktor VIII selama peradangan adalah penjelasan yang masuk akal.²²

Pada penelitian sebelumnya oleh Varikasuvu Seshadri et al. menunjukkan hasil yang normal pada PT dan APTT pada pasien yang selamat. Sebagian besar kasus COVID-19 menunjukkan PT dan APTT normal dikarenakan parameter ini lebih konsisten dikaitkan dengan kasus DIC. Hal ini dikarenakan pada kasus COVID-19 peningkatan yang signifikan dilihat pada kadar d-dimer yang terjadi pada pasien dengan kasus parah dan kritis yang dirawat dengan kondisi protrombotik.²³

Begitu juga dengan parameter trombosit, pada penelitian ini lebih dari 60% pasien memiliki nilai trombosit normal. Sementara itu, trombosit rendah ditemukan pada sekitar 30%. Pada pasien COVID-19 jumlah trombosit tidak terlalu memiliki hubungan dengan derajat keparahan penyakit ini. Trombosit memiliki peran penting baik dalam proses hemostasis maupun trombotik. Aktivasi trombositopenia dapat meningkatkan risiko perdarahan. Umumnya, trombositopenia reaktif pada berbagai macam infeksi virus, tetapi penelitian sebelumnya menyatakan bahwa pada pasien COVID-19 jumlah trombosit dalam batas normal sering ditemukan pada awal pengobatan, sedangkan trombositopenia sering

dilaporkan pada pasien kritis atau non-survivor.²³

Lebih dari 80% pasien pada penelitian ini menunjukkan nilai d-dimer meningkat. Hal ini terbukti dari penelitian-penelitian sebelumnya yang menunjukkan hasil yang sama, yaitu terjadi peningkatan d-dimer pada pasien COVID-19.^{13,17,24,25} Peningkatan kadar d-dimer umum terjadi pada pasien rawat inap dan pasien kritis pada umumnya dan tidak diukur dan diteliti secara rutin setiap hari pada pasien lain seperti yang saat ini dilakukan pada pasien dengan COVID-19.²⁶ Peningkatan parameter koagulasi seperti PT, APTT, dan d-dimer pada presentasi awal merupakan predictor komplikasi perdarahan dan kematian selama rawat inap.^{24,25}

Pada distribusi frekuensi parameter koagulasi dan derajat COVID-19, terlihat hasil bahwa pada parameter PT normal pada meningkat pada derajat berat sebanyak 4 (57,1%), sedangkan pada kasus sedang 1 (14,3%), dan ringan 2 (28,6%). APTT juga meningkat pada kasus sedang sebanyak 7 orang (53,8%), sedangkan pada kasus ringan dan sedang memiliki jumlah yang sama yaitu 3 (23,1%).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ortega-Paz et al. pada kelompok yang selamat, pasien mengalami PT yang memanjang lebih banyak dibandingkan pada kelompok yang meninggal. Sementara itu, pemanjangan APTT lebih banyak pada pasien yang meninggal dibandingkan dengan pasien yang selamat.¹⁵ Sebuah penelitian oleh Jodhinata tahun 2020 menemukan hasil yang berbeda, yaitu kelompok yang selamat dan yang tidak bertahan tidak menunjukkan perbedaan statistik dan tidak ada hubungan PT dengan tingkat keparahan atau kematian.²¹ Sebaliknya, penelitian lain oleh Khasif Ambreen et al. tahun 2021 menunjukkan adanya hubungan yang

kuat antara pemanjangan PT dan APTT dengan keparahan dan kematian pada pasien COVID-19.^{27,25} PT dan APTT mungkin gagal dalam pengenalan awal dan dipengaruhi oleh banyak faktor (misalnya antikoagulan).²⁹

Kadar trombosit bisa menunjukkan keadaan normal maupun penurunan pada COVID-19. Pada penelitian ini ditemukan bahwa trombosit normal pada kasus berat sedikit lebih banyak daripada pasien dengan trombositopenia. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Zanza tahun 2021 yang menunjukkan sebagian besar pasien memiliki jumlah trombosit yang normal, yaitu 90 (96,8%) pasien, sedangkan jumlah trombosit yang rendah diantara kelompok pasien yang sembuh hanya (3,2%) pasien. Pada kelompok non-survivor, 1 (12,5%) pasien menunjukkan jumlah trombosit yang rendah.¹⁵ Rata-rata jumlah trombosit ditemukan lebih rendah pada kelompok yang tidak selamat daripada kelompok yang selamat meskipun kedua kelompok menunjukkan jumlah trombosit rata-rata dalam kisaran normal. Namun, tidak ada hubungan yang ditemukan antara jumlah trombosit dan kematian.^{15,25}

Trombosit memainkan peran penting dalam inflamasi dan respon infeksi. Trombosit normal yang terjadi pada pasien COVID-19 berhubungan dengan sistem imunitas seseorang dan aktivasi koagulasi untuk mempertahankan jumlah trombosit.²⁸ Sebaliknya, pada sebuah penelitian Shanen Jin et al. ditemukan trombositopenia pada pasien yang meninggal.³⁴ Penurunan jumlah trombosit juga terlihat dalam kaitannya dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19. Jumlah trombosit bukan merupakan indikator kematian pada pasien COVID-19.^{15,25} Mekanisme terjadinya trombositopenia pada pasien COVID-19 masih belum jelas. Tetapi

terdapat 3 mekanisme utama yang menyebabkan trombositopenia yaitu peningkatan destruksi trombosit, penurunan produksi trombosit, dan peningkatan penggunaan trombosit. Pada pasien COVID-19 terjadi badai sitokin yang menyebabkan hancurnya *hematopoietic progenitor cells* di sumsum tulang belakang sehingga terjadilah penurunan trombosit.²⁹

Parameter yang sering ditemukan meningkat pada pasien COVID-19, yaitu d-dimer. Pada penelitian ini ditemukan peningkatan d-dimer pada (51,1%) pasien derajat berat. Penelitian oleh Maryam Aboughdir menunjukkan 47 (50,5%) dari pasien yang selamat memiliki nilai d-dimer yang meningkat, sementara semua 8 (100%) pasien yang meninggal menunjukkan peningkatan kadar d-dimer.^{29,30} Peningkatan d-dimer adalah salah satu penanda laboratorium hemostatik abnormal yang paling konsisten pada pasien COVID-19. Peningkatan D-dimer saat masuk memprediksi penyakit kritis dan kematian, serta komplikasi perdarahan dan trombotik. D-dimer ditemukan meningkat pada banyak pasien baik pada kelompok yang selamat maupun yang tidak, tetapi lebih tinggi terlihat pada kelompok yang meninggal. Penelitian serupa menunjukkan peningkatan insiden kematian pada pasien dengan d-dimer >0.2 ug/ml.^{27,30} D-dimer meningkat pada pasien COVID-19 yang parah. Peningkatan d-dimer mencerminkan keadaan hiperkoagulasi dan kejadian tromboemboli vena, yang dikaitkan dengan ISPA dan kematian pasien COVID-19. Kondisi terbaring di tempat tidur jangka panjang, obesitas, merokok, dan usia lanjut tidak hanya merupakan faktor risiko keparahan COVID-19 tetapi juga menyebabkan peningkatan d-dimer.³¹

Saat ini, telah diamati bahwa COVID-19 dapat menyebabkan berbagai

tingkat disfungsi koagulasi. Sel endotel memainkan peran kunci dalam regulasi pembekuan darah dan fibrinolisis. Respon imun in vivo pasien dengan COVID-19 menyiratkan pelepasan berbagai mediator inflamasi seperti interleukin 6 (IL-6). Ada kerusakan sel endotel vaskular, memulai jalur koagulasi endogen. Sel-sel endotel yang rusak meningkatkan pelepasan faktor von Willebrand (vWF) dan faktor jaringan (TF), dan kemudian jaringan subendotel menjadi terbuka. Dengan adanya ion kalsium, faktor VII diaktifkan untuk memulai sistem koagulasi eksogen dan mempercepat produksi trombin, menghasilkan aktivasi sistem koagulasi atau fibrinolisis.³⁰ Selain itu, peradangan sistemik dapat mengaktifkan Nox2, dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berasal dari Nox2 akan mempengaruhi pembekuan darah. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa, selain disfungsi koagulasi, pasien COVID-19 juga memiliki tingkat kerusakan hati yang berbeda. Patogenesis kerusakan hati yang diperumit oleh COVID-19 belum jelas; namun, diduga *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) yang memediasi invasi SARS-CoV-2 ke sel target. Sel epitel saluran empedu sangat mengekspresikan ACE2, dan tingkat ekspresinya mirip dengan sel alveolar tipe II, yang merupakan tipe sel target utama SARS-CoV-2 di paru-paru.^{30,32} Setelah infeksi SARS-CoV-2, sel-sel kekebalan diaktifkan, dan akumulasi sel-sel kekebalan yang berlebihan terjadi. Sel-sel inflamasi yang teraktivasi secara berlebihan yang menginfiltrasi jaringan melepaskan banyak sitokin proinflamasi, radikal bebas oksigen, dll., yang dapat menyebabkan kerusakan organ.²⁷

KESIMPULAN

1. Didapati responden berjenis kelamin laki laki yang lebih banyak dari perempuan.

Kelompok usia terbanyak dijumpai pada kelompok >60 tahun dan penyakit komorbid paling tinggi adalah hipertensi dan diabetes.

2. Derajat COVID-19 paling banyak adalah pasien dengan derajat berat (50%).
3. Manifestasi gangguan koagulasi paling banyak dijumpai yaitu purpura sebanyak 7 orang, kemudian ekimosis sebanyak 6 orang, tidak memiliki gejala, icterus, hematoma, masing masing sebanyak 5 orang, petekiae, *acute respiratory distress syndrome* masing masing sebanyak 4 orang, hematuria dan thrombophlebitis masing-masing pada 3 orang, perdarahan gusi dan thromboemboli paru sebanyak 2 orang, dan gejala nekrosis, perdarahan vagina, perdarahan rectum, oliguria, anuria dan hemoptisis masing masing terjadi pada 1 orang.
4. Parameter koagulasi paling banyak pada pasien COVID-19 dijumpai PT dan APTT normal, sedangkan d-dimer meningkat. Trombosit normal sedikit lebih banyak dibandingkan trombositopenia.
5. Parameter koagulasi berdasarkan derajat COVID-19, terlihat hasil bahwa d-dimer meningkat pada derajat berat lebih banyak dibandingkan dengan derajat ringan-sedang. Parameter yang sering ditemukan meningkat pada pasien COVID-19, yaitu d-dimer.

REFERENSI

1. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45.
2. Fitriani NI. COVID-19: Virologi, Patogenesis, dan Manifestasi Klinis. *J Med Malahayati, Vol 4, Nomor 3, Juli 2020.* 2020;2507(February):1-9.
3. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1015-1024. doi:10.1097/CM9.0000000000000722
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
5. Willim HA, Hardigaloeh AT, Supit AI. Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis.* 2020;11(3):749-756. doi:10.15562/ism.v11i3.766
6. Willim HA, Ketaren I, Supit AI. Dampak Coronavirus Disease 2019 terhadap Sistem Kardiovaskular. *e-CliniC.* 2020;8(2):237-245. doi:10.35790/ecl.8.2.2020.30540
7. WHO. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) World Health Situation Report - 1. *WHO Indones Situat Rep.* 2020;2019(March):1-6.
8. WHO. Coronavirus Disease Coronavirus Disease (COVID-19) Spreads. *Who.* 2020;75(2):1-22. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf>.
9. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) doi:10.7454/jpdi.v7i1.415

- Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. *World Heal Organ.* 2020;(October):1-10. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-update-on-covid-19---16-october-2020>.
10. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. COVID-19 Handling Behavior Change Guidelines. *Satgas Covid19.* 2020:60. <https://covid19.go.id/storage/app/media/Materi Edukasi/Pedoman Perubahan Perilaku 18102020.pdf%0Ahttps://covid19.go.id/p/protokol/pedoman-perubahan-perilaku-penanganan-covid-19>.
 11. Sutrisno, Achmad Chusnu Romdhoni, Andrianto AM. Manifestasi Klinis Multiorgan COVID-19. In: ; 2021:417.
 12. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2103-2109. doi:10.1111/jth.14975
 13. Kohansal Vajari M, Shirin M, Pourbagheri-Sigaroodi A, Akbari ME, Abolghasemi H, Bashash D. COVID-19-related coagulopathy: A review of pathophysiology and pharmaceutical management. *Cell Biol Int.* 2021;45(9):1832-1850. doi:10.1002/cbin.11623
 14. Lin J, Yan H, Chen H, et al. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(2):934-944. doi:10.1002/jmv.26346
 15. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev.* 2021;46(xxxx):100745. doi:10.1016/j.blre.2020.100745
 16. Wahidah I, Athallah R, Hartono NFS, Rafqie MCA, Septiadi MA. Pandemi COVID-19: Analisis Perencanaan Pemerintah dan Masyarakat dalam Berbagai Upaya Pencegahan. *J Manaj dan Organ.* 2020;11(3):179-188. doi:10.29244/jmo.v11i3.31695
 17. Chen X, Wang Q, Xu M, Li C. A Retrospective Analysis of the Coagulation Dysfunction in COVID-19 Patients. 2020:1-4. doi:10.1177/1076029620964868
 18. Eythorsson E, Helgason D, Ingvarsson RF, et al. Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: Population based cohort study. *BMJ.* 2020;371. doi:10.1136/bmj.m4529
 19. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(5):627-639. doi:10.1007/s40257-020-00558-4
 20. Amalia I. Manifestasi Klinis COVID-19 pada Kulit. *Cermin Dunia Kedokt.* 2020;47(9):659-662. <http://www.cdkjournal.com/index.php/CDK/article/view/1189>.
 21. Sai C, Hanting L, Tie L, Rong H, Rong G, Junhua Z. Correlation analysis of coagulation dysfunction and liver damage in patients with novel coronavirus pneumonia: a single-center , retrospective , observational study. *Ups J Med Sci.* 2020;125(4):293-296. doi:10.1080/03009734.2020.1822960
 22. Goodarzi K, Bendapudi PK, Bornikova L, et al. COVID-19 and coagulation : bleeding and thrombotic manifestations of

- SARS-CoV-2 infection. 2020;136(4):489-500. doi:10.1182/blood.2020006520
23. Rahmawaty D, Nadia Muslimah Annisa, Haryati. Hemostatic Factors and Its Correlation with Outcomes of COVID-19 Confirmed Patients in Ulin Regional Hospital Banjarmasin. *ACI (Acta Cardiol Indones)*. 2021;7(2):7. doi:10.22146/jaci.v7i2.1241
 24. Liu H, Wang Z, Sun H, Teng T, Li Y, Zhou X. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19: Current Understanding and Implications for Antithrombotic Treatment in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention. 2021;7(January):1-10. doi:10.3389/fcvm.2020.599334
 25. Azizi N, ter Avest E, Hoek AE, et al. Optimal anatomical location for needle chest decompression for tension pneumothorax: A multicenter prospective cohort study. *Injury*. 2021;52(2):213-218. doi:10.1016/j.injury.2020.10.068
 26. Xiang G, Hao S, Fu C, et al. The effect of coagulation factors in 2019 novel coronavirus patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(7):e24537. doi:10.1097/MD.00000000000024537
 27. Araya S, Mamo MA, Tsegay YG, et al. Blood coagulation parameter abnormalities in hospitalized patients with confirmed. 2021:1-9. doi:10.1371/journal.pone.0252939
 28. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15-27. doi:10.1159/000512007
 29. Mayestika P, Hasmira MH. Analisis Jumlah Trombosit Pada Pasien Terinfeksi Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus (SARS-CoV-2). *J Perspekt*. 2021;4(4):519. doi:10.24036/perspektif.v4i4.466
 30. Zanza C, Racca F, Longhitano Y, et al. Risk Management and Treatment of Coagulation Disorders Related to COVID-19 Infection. 2021.
 31. Angiolillo DJ. Coronavirus Disease 2019 – Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. 2021:1-24. doi:10.1161/JAHA.120.019650
 32. Jodhinata C, Kurniawan A, Halim devina adella. *A Systematic Review of Coronavirus Disease 2019 with Respiratory Distress Syndrome in Adult: Focus on Risk Factors, Mechanism, Diagnosis, and Treatment*. Vol 8.; 2020.