

**HUBUNGAN NILAI D-DIMER TERHADAP MORTALITAS PASIEN
COVID-19 DERAJAT BERAT DI RSUD Dr.PIRNGADI MEDAN TAHUN
2020-2021**

SKRIPSI



Oleh :

FIFI NUR FATEHA

1908260208

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2023**

**HUBUNGAN NILAI D-DIMER TERHADAP MORTALITAS PASIEN
COVID-19 DERAJAT BERAT DI RSUD Dr.PIRNGADI MEDAN TAHUN
2020-2021**

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



**Oleh :
Fifi nur fateha
1908260208**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADUYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2023**

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 : fifi nur fateha

NPM : 1908260208

Judul Skripsi : hubungan nilai D-dimer terhadap mortalitas pasien covid-19 derajat berat di RSUD Dr.Pirngadi medan tahun 2020-2021

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

Medan, 10 April 2023

A yellow 1000 Rupiah Indonesian postage stamp with a Garuda emblem and a signature over it. The stamp features the text '1000', 'METAL', 'TENGER', and the serial number 'BEAKX612131269'.

Fifi Nur Fateha



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

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

UMSU Terakreditasi A Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 99/SK/BAAN-PT/Akred/PT/RI/2019
Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488
<http://fk.umsu.ac.id> fk@umsu.ac.id [umsuamedan](#) [umsuamedan](#) [umsuamedan](#) [umsuamedan](#)

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Fifi Nur Fateha

NPM : 1908260208

Judul : HUBUNGAN NILAI D-DIMER TERHADAP MORTALITAS PASIEN
COVID-19 DERAJAT BERAT DI RSUD Dr.PIRNGADI MEDAN TAHUN
2020-2021

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. Hapsah, M.ked (paru),Sp.p)
NIDK: 8972910021

Penguji 1

(dr.Fani Ade Irma, M.Ked Clinpath.,Sp.Pk)

Penguji 2

(dr.Irfan Hamdani,SpAn)

Mengetahui

Dekan FK UMSU
(dr. Sri Mashana 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 : 21 Juli 2023

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warohmatullahiwabarokatuh

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala limpahan hidayah-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“hubungan nilai D-dimer terhadap mortalitas pasien covid-19 derajat berat di RSUD Dr.pirngadi medan tahun 2020-2021”**

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 Sunardi dan ibu Samsidar 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. Hapsah sp.P selaku dosen pembimbing, yang telah mengarahkan dan memberikan bimbingan, terutama selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
5. dr.fani ade irma yang telah bersedia menjadi dosen penguji satu dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
6. dr. Irfan Hamdani yang telah bersedia menjadi dosen penguji dua dan

memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini

7. Seluruh staf civitas RSUD. Dr.pirngadi Medan 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. Fitri handriyani yang turut memberikan semangat pada saat pengerjaan skripsi dan seluruh keluarga besar yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.
10. Kerabat-kerabat penulis nuracida zain, Muhammad raja berlianzasmara, yudi indrawan, Radinda Mutiara Nadine, Nurul Atika, Annisa aulia Ananda Asdisyah dan teman-teman sejawat 2019 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,11 april 2022

Penulis

Fifi nur fateha

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMI**

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

Nama : Fifi Nur Fateha
NPM : 1908260208
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: hubungan nilai D-dimer terhadap mortalitas pasien covid-19 derajat berat di RSUD Dr.pirngadi medan tahun 2020-2021.

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 : 10 april 2023

Yang Menyatakan,

Fifi Nur Fateha

ABSTRAK

Latar belakang: corona virus adalah penyakit infeksi pada manusia yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus-2* (SARS-CoV-2). D-dimer mempengaruhi mortalitas pasien COVID-19 hal ini terjadi karena ketidak seimbangan system imun lalu terjadi proses inflamasi yang berlebihan dan terjadinya badai sitokin yang mengakibatkan kerusakan jaringan yang luas sehingga jatuh pada kondisi kematian. Angka kematian COVID-19 derajat berat semakin meningkat akibat dari peningkatan D-dimer. Maka D-dimer dapat menjadi acuan pemeriksaan dalam melihat kondisi COVID-19 derajat berat agar dapat melihat outcome pada pasien COVID-19 derajat berat serta dapat menurunkan angka mortalitas COVID-19 derajat berat. **Tujuan umum:** penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan nilai D-dimer terhadap mortalitas pasien COVID-19 derajat berat/kritis. **Metode:** Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan desain *cross-sectional* untuk mengetahui hubungan nilai d-dimer dengan mortalitas pada pasien COVID-19 derajat berat/kritis. Data diambil dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID-19 derajat berat/kritis di RSUD. Dr.pirngadi medan. **Hasil:** Terdapat hubungan antara Nilai D-Dimer dengan Mortalitas. Pada angka koefisien korelasi sebesar 0.522, artinya tingkat keeratan hubungan (korelasi) antara variabel Nilai D-Dimer dengan Mortalitas adalah sebesar 0.522 atau masuk dalam kriteria sedang. Nilai korelasi negative, artinya semakin tinggi nilai d-dimer maka mortalitas akan semakin rendah. **Kesimpulan:** Terdapat hubungan antara nilai D-Dimer dengan mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan tingkat keeratan sedang. Peluang laki-laki menjadi pasien terkonfirmasi COVID-19 lebih besar dibandingkan perempuan. Pada penelitian ini hal itu terbukti dari lebih banyaknya jumlah pasien COVID-19 dengan jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan. Seseorang yang berusia lanjut (lansia) dalam penelitian ini yaitu lebih dari 45 tahun berpotensi terinfeksi COVID-19 lebih besar dibandingkan seseorang dengan usia dibawah 45 tahun. **Kata kunci:** COVID-19, gangguan koagulasi, nilai D-dimer, derajat berat, mortalitas

ABSTRACT

Background: Corona virus is an infectious disease in humans caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus-2 (SARS-CoV-2). D-dimer affects the mortality of COVID-19 patients, this occurs because of an imbalance in the immune system, then excessive inflammatory processes occur and the occurrence of cytokine storms which result in extensive tissue damage resulting in a state of death. The death rate for severe COVID-19 is increasing as a result of an increase in D-dimer. So D-dimer can be used as a reference for examination in observing the condition of severe COVID-19 so that it can see the outcome in patients with severe degree of COVID-19 and can reduce the mortality rate of COVID-19 with severe degree. **General Objective:** This study aims to determine the relationship between D-dimer values and mortality of severe/critical COVID-19 patients. **Methods:** This type of research is an analytic descriptive study with a cross-sectional design to determine the relationship between d-dimer values and mortality in severe/critical COVID-19 patients. Data were collected using secondary data from the medical records of patients confirmed with severe/critical COVID-19 at RSUD. Dr.pirngadi medan. **Results:** There is a relationship between D-dimer value and mortality. The correlation coefficient is 0.522, meaning that the level of closeness of the relationship (correlation) between the D-Dimer Value variable and Mortality is 0.522 or falls into the medium criteria. The correlation value is negative, meaning that the higher the d-dmier value, the higher the mortality. **Conclusion:** There is a relationship between D-dimer values and mortality of confirmed COVID-19 patients with a moderate level of closeness. The chance of men becoming confirmed COVID-19 patients is greater than women. In this study, this is evident from the greater number of COVID-19 patients with male gender than female. Someone who is older (elderly) in this study, namely more than 45 years of age, has a greater potential to be infected with COVID-19 than someone under 45 years of age.

Keywords : COVID-19, coagulation disorders, D-dimer values, severity, mortality

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1 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	3
1.4 Manfaat penelitian.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Coronavirus	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Struktur	5
2.1.3 Pathogenesis.....	7
2.1.4 Manifestasi klinis	8
2.1.5 Penegakan diagnosa	8
2.1.6 Tatalaksana.....	10
2.2 Koagulopati Pada COVID-19	12
2.2.1 Perubahan biomarker koagulopati pada COVID-19.....	12

2.2.2 Mekanisme koagulasi pada COVID-19	13
2.2.3 Tatalaksana koagulopati pada COVID-19	16
2.3 Mekanisme Hemoistasis.....	18
2.4 Kerangka Teori.....	21
2.5 Kerangka Konsep Penelitian	21
BAB 3 METODE PENELITIAN	22
3.1 Definisi operasional	22
3.2 Jenis penelitian.....	22
3.3 Waktu dan tempat	23
3.3.1 Waktu penelitian	23
3.3.2 Tempat penelitian.....	23
3.4 Populasi dan sampel.....	23
3.4.1 Populasi.....	23
3.4.2 Sampel.....	23
3.5 Prosedur pengambilan dan besar sampel	24
3.5.1 Pengambilan sampel	24
3.5.2 Besar sampel	24
3.5.3 Kreteria inklusi.....	25
3.5.4 Kreteria eksklusi	25
3.5.5 Identifikasi variable.....	26
3.6 Teknik pengumpulan data	26
3.7 Pengelolaan dan Analisa data.....	26
3.7.1 Pengelolaan	26
3.7.2 Analisis data.....	26
3.8 Rancangan penelitian	27

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	28
4.1 Hasil Penelitian	28
4.1.1 Hasil analisis	28
4.1.1.1 Analisa univariat	28
4.1.1.2 Analisis bivariat	30
4.2 Pembahasan.....	33
4.2.1 Identifikasi Subjek Penelitian	33
4.2.2 Angka mortalitas	35
4.2.3 Hubungan D-Dimer dengan Mortalitas Pasien COVID-19	36
 BAB 5 PENUTUP.....	 40
5.1 Kesimpulan	40
5.2 Saran.....	40
 DAFTAR PUSTAKA	 41

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur virus corona (Millet dan Whittaker 2021).....	7
Gambar 2.2 Patogenesis koagulopati dan thrombosis pada COVID-19. ¹⁴	15
Gambar 2.3 Algoritma tatalaksana koagulopati pada COVID-19	16

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Penggunaan antikoagulan profilaksis pada pasien COVID-19	
Derajat berat.....	17
Table 3.1 Waktu penelitian	23

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Ethical Clearance.....	45
Lampiran 2 Surat Selesai Izin Penelitian	46
Lampiran 3 Data penelitian.....	47
Lampiran 4 Hasil penelitian	49
Lampiran 5 Dokumentasi.....	57
Lampiran 6 Artikel Penelitian.....	58

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Pada tahun 2019 akhir dunia digemparkan dengan adanya wabah baru yakni berupa penyakit pneumonia yang tidak diketahui pasti penyebab dan sumber penularannya. Wabah ini bermula dari wuhan, provinsi Hubei yang kemudian menyebar dengan cepat ke berbagai provinsi dicina, bahkan juga menyebar di berbagai negara didunia dalam kurun waktu yang sangat singkat yakni kurang dari satu bulan. Awalnya hanya terdapat 5 pasien yang terdiagnosa covid-19. Sejak di akhir desember hingga awal januari 2020 kasus ini terus meningkat pesat. World Health Organization (WHO) mengumumkan nama penyakit ini Virus Corona Dsease (covid-19) yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2).^{1,2,3,4}

Dari *World Health Organization* melaporkan, terdapat lebih dari 600 ribu kasus dan 33 ribu lebih kematian diseluruh dunia dari tanggal 12 maret 2020 hingga tanggal 29 maret 2020. Pada tanggal 30 agustus 2020 amerika memiliki kasus terbanyak yaitu lebih daru 13 jt kasus. Sementara diindonesia terdapat 1.528 kasus dengan positif covid-19 dan 136 kasus kematian, sedangkan di Kota Medan terdapat 15.286 kasus yang sembuh dari covid-19, dan 585 kasus yang meninggal, serta 613 kasus yang sembuh.^{5,6}

Sebagian besar COVID-19 dengan derajat berat memiliki kelainan hematologi, hal ini diketahui dari 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. Coronavirus 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.⁷

Pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan derajat berat akan dilakukan pemeriksaan status koagulasi. Dimana pasien COVID-19 dengan derajat akan 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.⁸

D-dimer merupakan molekul yang ditemukan didarah yang terbentuk dari hasil degradasi fibrin pada fibrinolysis. Peningkatan nilai D-dimer pada serum darah mengidentifikasi terjadi suatu proses koagulasi intravascular dan menggambarkan keadaan hiperinflamasi dan prokoagulan. Pada pasien COVID-19 dengan derajat berat didapati peningkatan nilai D-dimer tertinggi yaitu mencapai 7.851 ng/mL. Pemeriksaan D-dimer dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) yang merupakan metode rujukan, penggumpalan (*aglutinasi lateks*), mengukur kekeruhan kekebalan (*imunoturbidimetri*) dan imunofiltrasi.^{9,10}

Nilai D-dimer yang meningkat secara signifikan mempengaruhi mortalitas pasien COVID-19 dengan derajat berat. Akan tetapi pada pasien COVID-19 dengan derajat berat yang diberikan antikoagulan terbukti memiliki prognosis yang baik. Tingkat mortalitas pada pasien COVID-19 dengan derajat berat yang diberikan antikoagulan lebih rendah dibandingkan dengan pasien COVID-19 derajat berat yang tidak diberikan antikoagulan.⁹

Selain peningkatan nilai D-dimer pada pasien COVID-19 derajat berat juga ditemukan tanda klinis berupa pneumonia (demam, batuk, sesak nafas cepat, frekuensi nafas >300x/menit, distress pernapasan berat, serta adanya SpO₂ <93% pada udara ruangan. Pasien dengan COVID-19 derajat berat dengan *acuterespiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis membutuhkan alat penuunjang untuk bertahan seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopressor.¹¹

Berdasarkan survey pendahuluan yang dilakukan peneliti di RSUD Dr.pirngadi Kota Medan jumlah data penderita COVID-19 secara keseluruhan

pada periode januari-desember 2020 sebanyak 589 penderita, sedangkan pada periode januari-desember 2021 sebanyak 1218 penderita. Jika di khususkan COVID-19 derajat berat didapati jumlah keseluruhan pasien COVID-19 derajat berat adalah pada periode 2020 berjumlah 101 penderita sedangkan periode 2021 berjumlah 120 penderita. (Rekam Medik RSUD Dr.pirngadi medan).

Berdasarkan uraian diatas, dapat disimpulkan penulis mencoba untuk meneliti masalah mengenai seberapa besar hubungan nilai D-dimer terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 derajat berat/kritis di RSUD Dr.pirngadi kota medan.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan sebelumnya, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana hu

ubungan nilai D-dimer dengan mortalitas pada pasien covid-19 derajat berat.

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan nilai D-dimer terhadap mortalitas pasien COVID-19 derajat berat.

1.3.2 Tujuan khusus

Menentukan alat diagnostic/prediksi screening untuk terjadi badai sitokin sehingga dapat mencegah terjadinya badai sitokin.

1.4 Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat:

- 1) Bagi ilmu pengetahuan, untuk memperluas wawasan mengenai hubungan nilai D-dimer dengan mortalitas pada pasien covid-19

derajat berat.

- 2) Bagi pelayanan kesehatan, sebagai landasan data dan keilmuan untuk meningkatkan pelayanan yang optimal pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19.
- 3) Untuk mempermudah dalam hal penegakan diagnosis
- 4) Bagi penelitian, sebagai referensi untuk penelitian-penelitian mengenai mengenai hubungan nilai D-dimer dengan mortalitas pada pasien covid-19 derajat berat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Coronavirus

2.1.1 Definisi

Virus corona atau biasa dikenal dengan nama Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah virus temuan baru yang menginfeksi system dari organ pernapasan bagi orang yang terinfeksi, virus ini umumnya dikenal dengan sebutan Covid-19.^{11,12,13}

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi pada manusia yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Penyakit covid-19 ini bersifat zoonosis, yang artinya dapat ditularkan dari hewan ke manusia. COVID-19 ini memiliki gejala klinis yang sangat luas mulai dari infeksi yang ringan hingga mengancam nyawa bagi yang terinfeksi.^{13,14}

Virus Corona bisa menyebabkan hal yang fatal bagi yang sudah terinfeksi terutama mereka yang sebelumnya sudah memiliki gangguan pada system pernapasan. Sehingga akan memicu terjadinya sindrom gangguan pada pernapasan tingkat akut walaupun pasien sudah dinyatakan sembuh dari virus COVID-19.¹⁵

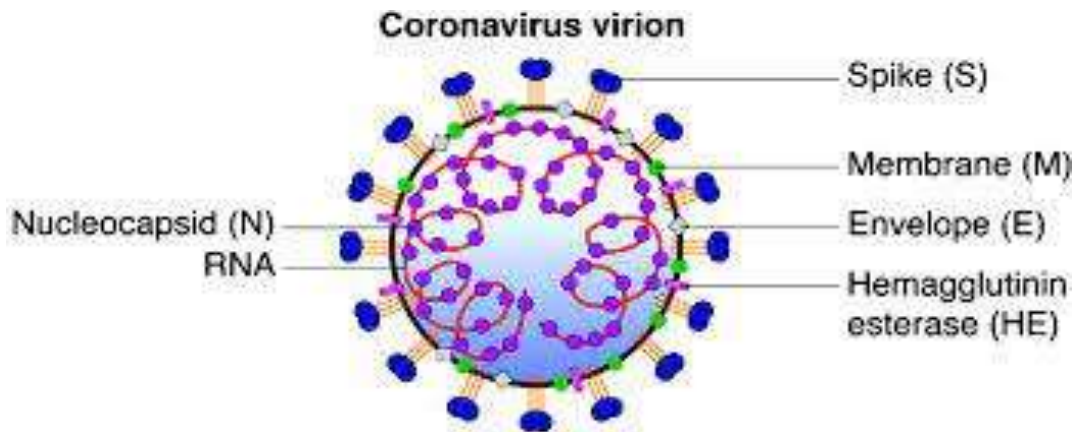
2.1.2 Struktur

Corona Virus merupakan virus az CoV kelompok 2B yang memiliki sekita 70% persamaan dengan virus SARS-CoV dimana virus ini merupakan anggota ketujuh dari virus corona yang menginfeksi manusia. Ada beberapa jenis corona virus yang dapat menginfeksi manusia antara lain, Severe Acute Respiratory Illnes Coronavirus (SARS-CoV), Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), alphacoronavirus NL63, alphacoronavirus 229E, betacoronavirus HKU1, betacoronavirus OC43.^{1,16}

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.¹⁶

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 orf1abpolyprotein meliputi gen orf1ab dan sepertiga nya terdiri dari gen protein structural M, S, E, dan N. Serta terdapat enam protein tambahan yaitu ORF6, ORF8, ORF7a, ORF7b, ORF3a dan SARS-CoV-2.¹⁴

Pada virus COVID-19 ini terdapat empat protein structural yang berada didalam genom RNA virus ini, yaitu: nucleocapsid (N), amplop (E), membrane (M), dan protein yang berujung runcing (S) serta hemagglutinin esterase (HE). Protein S, E, M akan melekat di selubung lipid bilayer, dan protein N akan berinteraksi dengan RNA dan berada di inti partikel virus kemudian akan membentuk nucleocapsid. Virus ini bisa dengan mudah menempel pada jaringan manusia dibantu oleh protein yang berujung runcing. Protein yang runcing tersebut dibagi atas 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).¹⁶



Gambar 2.1 Struktur virus corona (Millet dan Whittaker 2021)

2.1.3 Pathogenesis

Corona virus merupakan genus β coronavirus yang memiliki kemiripan dengan SARS. Corona virus ini akan menyerang sel yang melapisi alveoli pada saluran pernapasan manusia. Coronavirus mempunyai protein S atau enveloped spike berbentuk runcing yang akan berikatan dengan ACE2 di membrane plasma sel untuk menginfeksi manusia. Di dalam membrane sel ini virus akan merubah dirinya untuk menyerupai protein dan materi genetik serta akan membentuk virion baru di permukaan sel. Setelah masuk kedalam membrane sel virus ini akan mengeluarkan genom RNA kedalam golgi sel dan sitoplasma kemudian ditranslasikan membentuk protein structural serta dua lipoprotein untuk dapat direplikasikan.¹⁷

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 fungsinya agar tidak tidak dikenali oleh sel imun.¹⁷

2.1.4 Manifestasi klinis

Manifestasi klinis COVID-19 terdiri dari ringan, tidak bergejala sampai menunjukkan gejala gagal napas berat yang menyebabkan pasien yang terinfeksi membutuhkan ventilator. pada COVID-19 dengan derajat berat didapatkan gejala berupa pneumonia yang berat, demam, batuk, sesak napas, frekuensi napas $>30x/meniy$, distress pernafasan berat, serta $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan. Pada kasus COVID-19 yang kritis seperti akan menunjukkan gejala berupa gagal napas, gagal multiorgan, sepsis, dan syok sehingga membutuhkan perawatan yang intensif. Selain itu juga ditemukan adanya gangguan pada system koagulasi. Apabila reaksi inflamasi yang seharusnya ke virus berubah ke kardiomiosit, juga juga bisa menyebabkan terjadinya cedera miokard akibat stress oksidatif yang menyebabkan miokard akut.^{11,16}

Walaupun pada pasien yang terinfeksi virus ini memiliki gejala utama berupa gejala respiratorik, tetapi pada pasien COVID-19 yang memiliki gejala berat bisa menunjukkan adanya gangguan koaguopati yang sangat mirip dengan gangguan koagulopati sistemik lain seperti trombosis mikroangiopati dan DIC (disseminated intravascular coagulation). Corona Virus mengakibatkan terjadinya gangguan koagulasi sehingga protrombotik meningkat dan menyebabkan terjadinya tromboemboli arteri-vena dan trombositopenia. Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan derajat berat akan terjadi hiperinflamasi sehingga menyebabkan terjadinya produksi trombin yang berlebihan dan meningkatnya aktivasi kaskade koagulasi.¹⁸

2.1.5 Penegakan diagnosa

Penegakkan diagnosis pada kasus COVID-19 diklasifikasikan menjadi kasus suspek, kasus probable, dan kasus terkonfirmasi. Dimana masing masing kasus dilakukan penilaian berdasarkan kreteria klinis, kreteria epidemiologis, dan kreteria pemeriksaan penunjang. Yang dimaksud dengan kasus suspek adalah pasien yang memenuhi salah satu dari kreteria klinis, yaitu ; demam, batuk, lemas, sakit kepala, Pasien dengan ISPA berat dengan adanya Riwayat demam $>38^{\circ}C$

yang disertai batuk diatas 10 hari, anosmia akut , ageusia akut dan Sesorang yang memiliki Riwayat kontak langsung dengan kasus *probable*/terkonfirmasi COVID-19 serta memiliki gejala demam akut dan batuk. Serta dengan hasil pemeriksaan Rapid Diagnostic Test Antigen (RDT-Ag) positif sesuai dengan penggunaan RDT-Ag pada kriteria wilayah A dan B, dan tidak memiliki gejala serta bukan merupakan kontak erat (Penggunaan RDT-Ag mengikuti ketentuan yang berlaku).¹¹

Kreteria pada kasus *probable* merupakan kasus suspek yang meninggal dengan gejala klinis yang meyakinkan COVID-19 dan memiliki salah satu dari kreteria berikut;

- a) Tidak melakukan pemeriksaan laboratorium *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) atau RDT-Ag; atau
- b) Hasil pemeriksaan laboaturium NAAT/RDT-Ag tidak memenuhi kreteria kasus konfirmasi maupun bukan COVID-19 (discarded).

Kreteria pada kasus terkonfirmasi merupakan orang yang memenuhi salah satu kreteria berikut ;

- a) Positif pada pemeriksaan NAAT
- b) Memenuhi kreteria pada kasus suspek dan memiliki kontak erat dengan pasien terkonfirmasi COVID-19 serta hasil RDT-Ag positif

Pemeriksaan penunjang yang paling umum dan yang paling sering digunakan adalah RT-PCR (Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction), rRT-PCR (Real-Time RTPCR) 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.¹⁶

Untuk pasien yang memiliki gejala demam, batuk, sakit tenggorokan, dyspnea, kelelahan harus dilakukan pemeriksaan CT-Scan (Computerized Tomography Scan) untuk mengidentifikasi apakah gejala tersebut dari corona virus atau bukan. Sedangkan pada pasien COVID-19 derajat berat dilakukan

Pemantauan laboratorium darah perifer lengkap berikut dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP, fungsi ginjal, fungsi hati dan foto toraks secara berkala.^{11,13}

Pemeriksaan penunjang lainnya bisa dilakukan 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 untuk menentukan respons terapi dalam proses perbaikan klinis. Pasien akan dinyatakan sembuh apabila sudah terjadinya perbaikan klinis dan hasil RT-PCR menunjukkan hasil negatif sebanyak dua kali pemeriksaan.¹⁹

Selain itu, pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 juga harus dilakukan pemeriksaan koagulasi, karena corona virus bisa menyebabkan terjadinya gangguan koagulasi yang terdiri dari pemanjangan PT (prothrombin time) atau aPTT (activated partial thromboplastin time), peningkatan D-dimer, peningkatan fibrinogen, dan trombositopenia. Pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 menunjukkan adanya prokoagulan dan hiperinflamasi.¹⁸

Peningkatan nilai D-dimer yang sering ditemukan pada pasien COVID-19 berat merupakan faktor terjadinya ARDS dan tromboemboli vena. Terjadinya peningkatan fibrinogen sering ditemukan pada COVID-19, dan berhubungan dengan proses inflamasi dan kadar IL-6, namun pada kasus yang berat bisa terjadi penurunan kadar fibrinogen yang diakibatkan perburukan koagulopati.¹⁸

2.1.6 Tatalaksana

Sampai saat ini belum ada penatalaksanaan spesifik untuk antivirus pada pasien COVID-19, untuk saat ini tatalaksana yang dapat dilakukan berupa terapi sesuai gejala yang muncul serta oksigenase. Namun ada beberapa penemuan didapati bahwa ada beberapa jenis obat yang dinyatakan ampuh untuk digunakan sebagai tatalaksana COVID-19 serta pada pasien yang mengalami gagal nafas bisa diberikan Ventilasi mekanik.²⁰

Tatalaksana pada pasien COVID-19 dengan derajat berat bisa dilakukan isolasi dan pemantauan diruangan *intensive care unit* (ICU) atau *high care unit* (HCU) dirumah sakit rujukan. Kreteria perawatan intensif COVID-19 dengan derajat berat adalah pasien yang membutuhkan oksigen >4 liter/menit, gagal nafas, sepsis, syok, disfungsi organ, serta pasien yang berisiko tinggi terhadap perburukan ARDS. Jika terdapat kondisi dimana adanya keterbatasan ruangan ICU, maka perawatan intensif lebih diprioritaskan pada pasien yang memerlukan ventilasi mekanis.¹¹

Tatalaksana nonfarmako pada pasien COVID-19 dengan derajat berat bisa dilakukan istirahat total, dengan asupan kalori yang adekuat, control elektrolit, status cairan, dan terapi oksigen. Bila terjadi pemburukan bisa dilakukan pemeriksaan foto thoraks. Selain itu bisa dilakukan pemantauan laboratorium darah lengkap, CRP, fungsi ginjal, hemostatis, LDH, dan nilai D-dimer. Selain itu dilakukan juga terapi oksigen jika ditemukan SpO₂ <93% dengan udara bebas muali dari nasal kanul sampai NRM 15 L/menit, lalu dititrasi sesuai target SpO₂ 92-96%.¹¹

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 gunanya untuk menghindari komplikasi. Selain antivirus, antiinflamasi dan antikoagulan sangat penting diberikan karena ARDS terjadi hiperinflamasi dan hiperkoagulasi. Terapi hemodinamik juga direkomendasikan pada pasien COVID-19, dengan memberikan cairan yang harus diimbangi dengan status volume cairan tubuh dengan tetap memantau fluid responsiveness. Jenis cairan yang direkomendasikan oleh *surviving sepsis campaign* (SSC) adalah kristalod untuk resusitasi awal.²¹

Terapi lain seperti terapi suportif juga penting diberikan seperti, vitamin B1 atau thiamin dengan dosis 100-200/24 jam/intravena, vitamin C dengan dosis 200-400 tiap 8 jam, dan vitamin D dengan dosis 1000 IU-5000IU/hari. Terapi utama untuk pasien COVID19 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.²¹

Bila terdapat kondisi sepsis yang diduga kuat oleh karena ko-infeksi bakteri, pemilihan antibiotik disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi dan faktor risiko yang ada pada pasien. Pemeriksaan kultur darah harus dikerjakan dan pemeriksaan kultur sputum (dengan kehati-hatian khusus) patut dipertimbangkan. Selain itu antivirus seperti Remdesivir bisa diberikan dengan dosis 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10). Apabila Remdesivir tidak tersedia maka pemberian antivirus disesuaikan dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing.¹¹

Pedoman terkini merekomendasikan pemberian antikoagulan profilaksis pada pasien COVID-19 derajat berat yang dicurigai mengalami thrombosis atau tidak. Beberapa penelitian sudah membuktikan pemberian antikoagulan memiliki prognosis yang baik. Beberapa studi literatur telah membuktikan bahwa pasien yang diberikan antikoagulan memiliki tingkat mortalitas yang lebih rendah disbanding kan pasien yang tidak mendapatkan antikoagulan.⁶

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 hemoistasis akan menunjukkan pemanjangan pada Prothrombin Time (PT) dan Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) , serta didapati adanya peningkatan nilai D-dimer yang melebihi 0,5 mg/L pada pasien COVID-19 dengan gejala yang berat.⁷

Adanya gangguan koagulasi merupakan suatu tanda terjadinya komplikasi yang buruk. Dimana Terjadinya gangguan koagulopati pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 akan menunjukkan hasil yang signifikan pada kasus yang berat. Oleh sebab itu, pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan derajat berat dibutuhkan pemantauan atau pengecekan secara berkala pada Prothrombin Time dan D-dimer rutin untuk dapat dilakukan penatalaksanaan yang sesuai dan tepat.

Pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 derajat berat biasanya akan 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.⁷

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 menunjukkan bahwa produksi trombosit juga mungkin ikut meningkat. Adanya koagulopati yang konsumtif secara terus menerus bisa menyebabkan peradangan yang berkelanjutan sehingga dapat berkontribusi pada trombositopenia.⁷

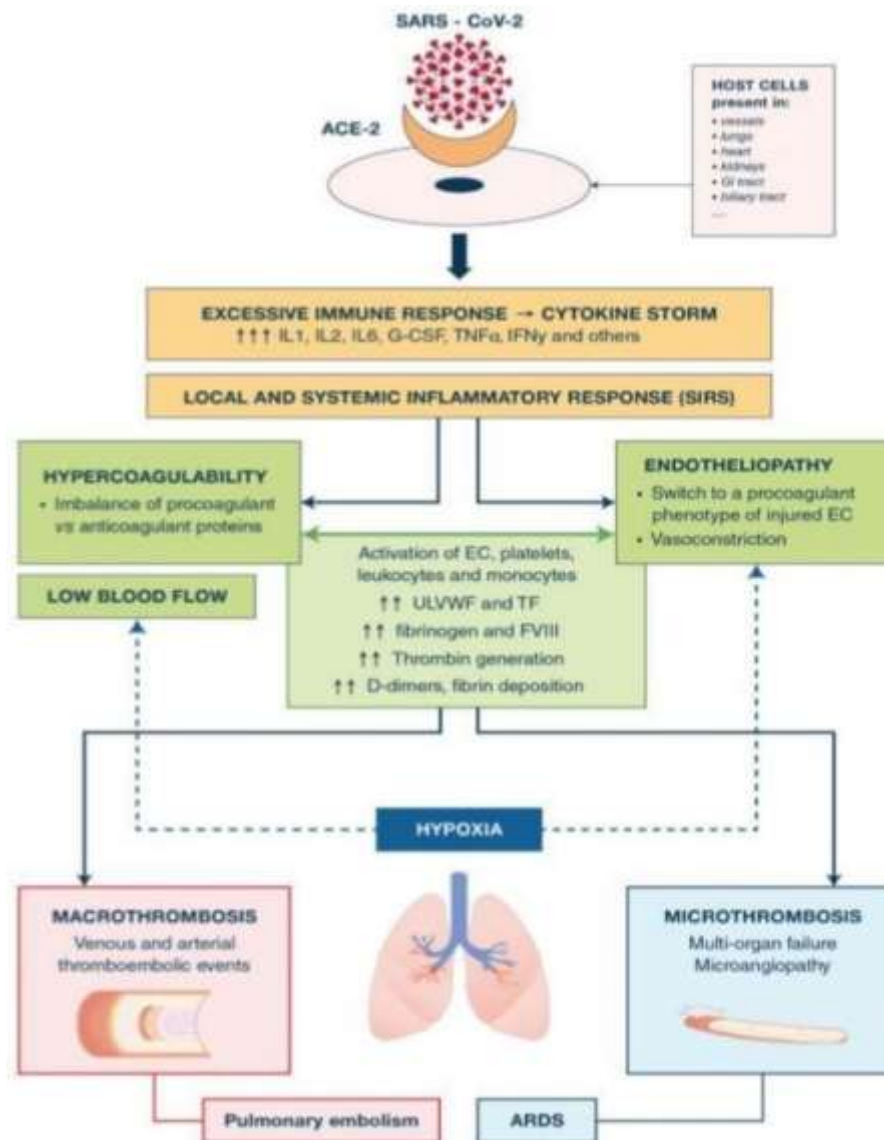
2.2.2 Mekanisme koagulasi pada COVID-19

Patogenesis terjadinya gangguan koagulopati pada COVID-19 belum diketahui pasti, tetapi mekanismenya diduga berkaitan dengan koagulopati septik/DIC yang diinduksi oleh bakteri. Produksi sitokin proinflamasi, peningkatan kerusakan terkait pola molekul, mekanisme kematian sel dan kerusakan endotel vaskular adalah penyebab utama gangguan koagulasi pada infeksi berat. Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 terjadi sering ditemukan terjadinya peningkatan kadar fibrin, pemanjangan Prothrombin Time, dan Activated Partial Thromboplastin Time, akan tetapi apabila dibandingkan dengan DIC, pada COVID-19 tidak separah pada DIC yang diinduksi sepsis bakteri. Sitokin pro-inflamasi dan kemokin seperti IL-1 β , monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), dan tumor necrosis factor (TNF)- α terlibat dalam COVID-19.⁷

Peningkatan kemokin dan sitokin pro-inflamasi mengarahkan sel imun untuk pergi ke jaringan yang terinfeksi, gunanya untuk pertahanan sel inang.

Mekanisme ini sama dengan mekanisme infeksi bakteri, akan tetapi respon sistem limfatik lebih terlihat pada infeksi virus dari pada infeksi bakteri. Peningkatan TNF merangsang dan menginduksi stimulasi ligand yang merangsang apoptosis limfosit, yang menyebabkan terjadinya penipisan limfoid yang kronis di kelenjar getah bening. Hal ini menyebabkan adanya limfopenia pada SARS-CoV-1 dan 2.⁷

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. Bersamaan dengan koagulopati konsumtif, pembentukan trombus di mikrovaskuler berkontribusi terhadap iskemia jaringan dan disfungsi organ. Gejala hemoragik umumnya lebih terlihat pada infeksi Ebola, dan kerusakan organ dominan pada hati dan sistem pembuluh darah yang tidak biasa pada COVID-19. Walaupun perdarahan dan trombosis pada koagulopati berdampingan, gejala dominannya akan berbeda tergantung virus penyebabnya.⁷

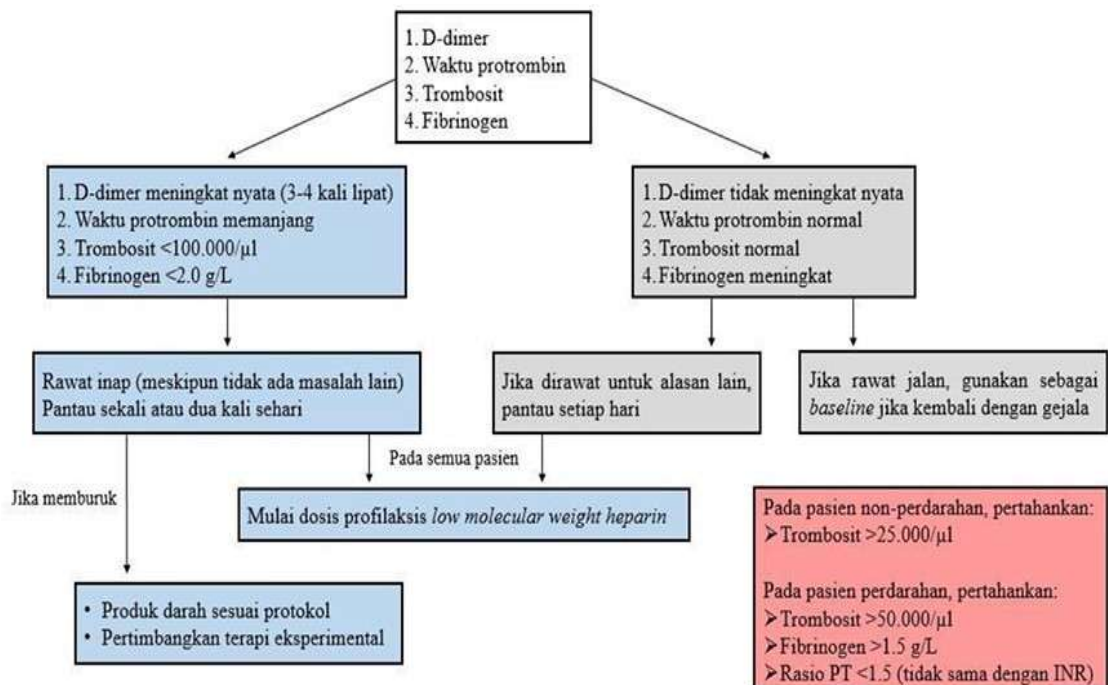


Gambar 2.2 Patogenesis koagulopati dan thrombosis pada COVID-19.¹⁴ SARS-CoV-2 memasuki sel inang melalui reseptor ACE2. Respon imun yang berlebihan menyebabkan badai sitokin, memicu respon inflamasi lokal dan sistemik yang menyebabkan keadaan hiperkoagulasi dan endotelipati, dapat menyebabkan terbentuknya makrotrombus atau mikrotrombus sistemik. SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*; ACE-2, *angiotensin converting enzyme 2*; GI, *gastrointestinal*; IL, *interleukin*; TNF, *tumor necrosis factor*; IFN, *interferon*; SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*; EC, *endothelial cells*; TF, *tissue factor*; ULVWF, *ultralarge von Willebrand factor*; FVIII, *factor VIII*; ARDS, *acute respiratory distress syndrome*.

2.2.3 Tatalaksana koagulopati pada COVID-19

Pedoman terkini merekomendasikan pemberian antikoagulan profilaksis dilakukan pada semua pasien COVID-19 yang dirawat dirumah sakit meskipun tanpa thrombosis atau yang dicurigai thrombosis. Studi oleh tang et al., menunjukkan bahwa pemberian antikoagulan pada pasien COVID-19 memberi hasil dengan prognosis yang baik. Penelitian tersebut telah membuktikan bahwa pasien dengan skor nilai D-dimer yang tinggi dan mendapatkan antikoagulan memiliki tingkat mortalitas yang lebih rendah dari pada kelompok yang tidak mendapatkan antikoagulan.¹⁸

National institutes of health (NIH) merekomendasikan untuk pasien COVID-19 dengan nilai D-dimer yang meningkat 4x lipat dirawat dirumah sakit perlu diberikan antikoagulan profilaksi, kecuali pada pasien yang terdapat kontraindikasi. Antikoagulan yang paling umum digunakan adalah *low molecular weight heparin* (LMWH) atau *unfractionated heparin* (UFH).¹⁸



Gambar 2.3 Algoritma tatalaksana koagulopati pada COVID-19 (dikutip dari ISTH *interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19*)

LMWH lebih dipilih sebagai antikoagulam pada pasien COVID-19 dibandingkan UFH guna untuk mengurangi kontak saat pengambilan darah untuk monitor berkala aPTT pada penggunaan UFH. Pada praktik klinis LMWH yang paling sering digunakan adalah enoxaparin.¹⁸

Pasien kritis covid-19 dengan derajat berat/kritis yang dirawat di ICU ditemukan peningkatan resiko venous thromboembolism (VTE) 1,5-2 kali dan kumulatif insiden trombosis 11-70% meskipun sudah diberikan profilaksis antikoagulan. oleh karena itu direkomendasi peningkatan dosis profilaksis antikoagulan selama dirawat ICU atau post-ICU. Bila ditemukan kontraindikasi, penggunaan alat profilaksis mekanis (alat kompresi pneumatik intermiten) dapat dipertimbangkan. Pemberian terapi antikoagulan pada pasien kritis ini tidak terkecuali pada kondisi kehamilan, persalinan ataupun pasca salin. Untuk tetap dapat diberikan dengan tata cara pemberian dan dosis yang sama.¹⁸

Tabel 2.1 penggunaan antikoagulan profilaksis pada pasien COVID-19 derajat berat

Dosis penyesuaian	CrCl \geq 30 mL/menit	CrCl < 30mL/menit
Standar	Enoxaparin 40 mg, 2 kali sehari subkutan atau UFH 7,500 unit, 3 kali sehari subkutan	UFH 7,500 unit, 3 kali sehari subkutan
Obes (\geq 120kg or BMI \geq 35)	Enoxaparin 0.5 mg/kg, 2 kali sehari subkutan (dosis maksimal 100 mg, 2 kali sehari) atau UFH 10,000 unit, 3 kali sehari	UFH 10,000 unit, 3 kali sehari subkutan
Berat badan kurang dari 60kg	Enoxaparin 30 mg, 2 kali sehari subkutan atau UFH 7,500 unit, 3 kali sehari subkutan	UFH 7,500 unit, 3 kali sehari subkutan

Mekanisme dari enoxaparin sendiri bekerja dengan cara mengurangi aktivitas protein yang bertugas dalam pembentukan pembekuan darah. sehingga dapat menvegah terbentuknya gumpalan darah yang berlebihan.²²

2.3 Mekanisme Hemoistasis

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 pembekuan proses pembentukan agregasi trombosit dimana thrombosis mengikat kolagen pada tempat pembuluh darah serta diaktifkan oleh thrombin yang terbentuk dalam kaskade koagulasi . pada pengaktifan trombosit, trombosit sendiri akan merubah bentuk kemudian akan melakukan proses agregasi untuk membentuk sumbatan hemostatik ataupun thrombus. Selanjutnya akan terjadi pembentukan benang fibrin yang terikat dengan agregasi trombosit sehingga akan membentuk sumbatan thrombus dan hemostatik yang kuat dan lebih stabil, dan yang terakhir yaitu fase total agregasi hemostatik atau thrombus oleh plasmin atau pelarutan parsial.²³

Terdapat dua lintasan yang membentuk pembekuan fibrin, yaitu lintasan 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.²³

Mekanisme jalur intrinsik melibatkan faktor VIII, IX, X, XI, XII, dengan kininogen berat molekul yang tinggi dan fosfolipid trombosit. Jalur ini membentuk factor X yang aktif. Lintasan ini dimulai dengan fase kontak dengan kininogen dengan berat molekul yang berat, prekalikrein, faktor XI, XII, pada permukaan sel endotel. Pada saat proteolysis faktor XIIa diaktifkan oleh factor XII. Faktor XII akan menghasilkan lebih banyak kalikrein dengan menimbulkan aktivasi timbal balik dan juga melepaskan bradikinin dari kininogen.²³

Ion Ca^{2+} akan mengaktifkan faktor IX menjadi enzim serin protease sehingga terbentuk faktor IXa. Selanjutnya Faktor ini 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 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.^{23,24}

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 fibrinolysis.^{23,24}

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.^{23,24}

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

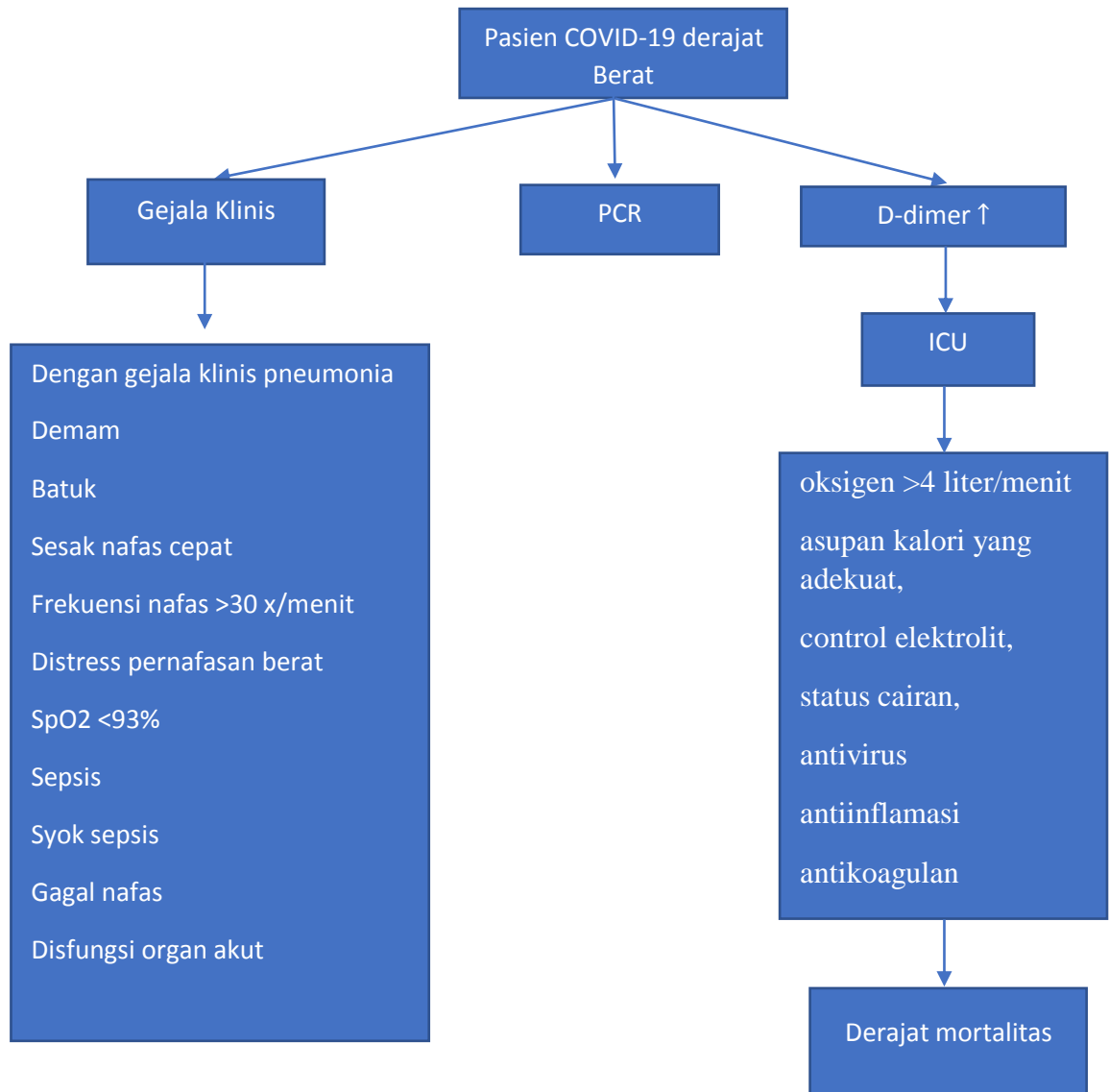
Xa pada dua area aktif yang menghasilkan molekul trombin dua rantai yang aktif, kemudian akan dilepas dari permukaan trombosit. Ikatan disulfide akan menyatukan rantai A dan B pada trombin.²³

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.²³

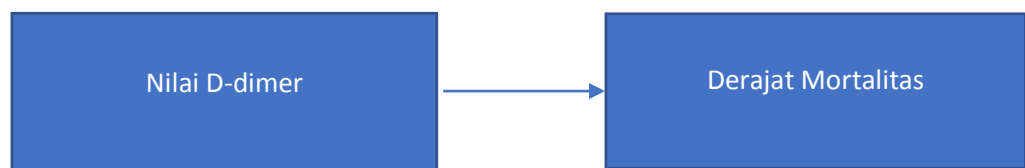
Hemostasis sekunder mempunyai faktor pembekuan dan anti pembekuan yang akhir dari mekanismenya adalah terbentuknya benang fibrin. Vasokonstriksi dan sumbatan oleh trombosit tidak cukup untuk mengatasi luka besar pada pembuluh darah atau jaringan lainnya. Hemostasis sekunder ini melibatkan faktor koagulasi, trombosit, dan juga mencakup pembentukan jaring fibrin. Hemostasis ini bersifat long-term response dan delayed.²³

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.^{23,24}

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep Penelitian



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Definisi operasional

Variable	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
COVID-19 derajat berat	kasus konfirmasi dan kontak erat.	observasi data sekunder dari rekam medis	Covid-19 yang mendapatkan antikoagulan.	Interval
Nilai D-dimer	Pemeriksaan laboratorium yang bertujuan untuk membantu melakukan diagnosis penyakit dan kondisi yang menyebabkan hiperkoagulabilitas, dengan gambaran ada atau tidaknya penggumpalan di dalam darah	observasi data sekunder dari rekam medis	Dari hasil ukur akan didapatkan nilai D-dimer berapa yang akan mempengaruhi mortalitas.	Ratio
Mortalitas	Kejadian kematian diketahui dari catatan medik.	Observasi data sekunder dari rekam medis.	Dari hasil ukur akan didapatkan angka mortalitas berdasarkan nilai D-dimer.	Interval

3.2 Jenis penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan desain *cross-sectional* untuk mengetahui hubungan nilai d-dimer dengan mortalitas pada pasien COVID-19 derajat berat. Data diambil dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID-19 derajat berat di RSUD. Dr.pirngadi medan.

3.3 Waktu dan tempat

3.3.1 Waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan dari bulan Agustus-desember 2022 dengan rincian seperti table berikut :

Table 3.1 waktu penelitian

No	Kegiatan	Bulan						
		Jun	Jul	Ags	Sep	Okt	Nov	Des
1	Studi literatur, bimbingan,							
2	Seminar proposal							
3	Pengurusan izin penelitian							
4	Pengumpulan data							
5	Pengolahan dan analisis data							
6	Seminar hasil							

3.3.2 Tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD.Dr. pirngadi medan

3.4 Populasi dan sampel

3.4.1 Populasi

Pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap dengan derajat berat di RSUD. Dr. pirngadi medan periode 2020-2021 sebanyak 221 orang.

3.4.2 Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien di RSUD. Dr. pirngadi medan yang memenuhi kriteria inklusi selama periode 2020 hingga periode 2021 yang telah ditetapkan, maka didapati jumlah sampel sebanyak 70 orang.

3.5 Prosedur pengambilan dan besar sampel

3.5.1 Pengambilan sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan observasi rekam medis pasien COVID-19 derajat berat yang diberikan antikoagulan di RSUD Dr. Pirngadi Medan dengan teknik purposive sampling berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi hingga jumlah sampel memenuhi target. Sampel yang dipilih adalah data rekam medis pasien COVID-19 dengan derajat berat yang dirawat di RSUD Dr.pirngadi Medan. Data yang dievaluasi adalah data pasien COVID-19 derajat berat di RSUD Dr.pirngadi Medan.

3.5.2 Besar sampel

Dalam penelitian ini pengambilan sampel menggunakan metode *purposive sampling* yaitu pengambilan sampel sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan yaitu kriteria inklusi dan eksklusi.

Pengambilan sampel dalam penelitian ini dihitung dengan rumus slovin. karena merupakan penelitian deskriptif analitik yang dimana populasi sudah diketahui, sehingga digunakan rumus:

$$n = \frac{N}{1 + N.(d)^2}$$

d² : Presisi yang ditetapkan (0,1)

N : Jumlah Populasi

n : Jumlah Sampel

Perhitungan pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

$$n = \frac{221}{1 + 221(0,1)^2}$$

$$n = \frac{221}{3,21}$$

$$n = 68,84 = 69$$

Sehingga didapatkan besar sampel penelitian ini adalah 69 orang, jika dibulatkan menjadi 70 orang.

3.5.3 Kreteria inklusi

1. Pasien terkonfirmasi COVID-19 derajat berat dengan gangguan koagulasi yang mendapatkan antikoagulan dan tidak mendapatkan antikoagulan di RSUD. Dr. Pirngadi Medan periode 2020 – 2021.
2. Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 derajat berat yang memiliki data nilai D-dimer sebelum dan sesudah pemberian antikoagulan.
3. Pasien COVID-19 derajat berat dengan usia diatas 25 tahun.
4. Pasien COVID-19 derajat berat dengan komorbid atau tanpa komorbid.

3.5.4 Kreteria eksklusi

- 1) Rekam medis yang tidak lengkap di RSUD. Dr. Pirngadi Medan.
- 2) Pasien COVID-19 derajat berat yang tidak memiliki pemeriksaan darah lengkap.
- 3) Pasien dengan derajat ringan dan sedang.
- 4) Pasien yang sedang hamil.
- 5) Pasien COVID-19 yang berusia dibawah 25 tahun.

3.5.5 Identifikasi variable

- 1) Variable dependent : mortalitas dan pasien COVID-19 derajat berat/kritis
- 2) Variable independent : nilai D-dimer

3.6 Teknik pengumpulan data

Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 derajat berat di RSUD.Dr.pirngadi medan periode 2020 sampai 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

3.7 Pengelolaan dan Analisa data

3.7.1 Pengelolaan

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 dikomputer.

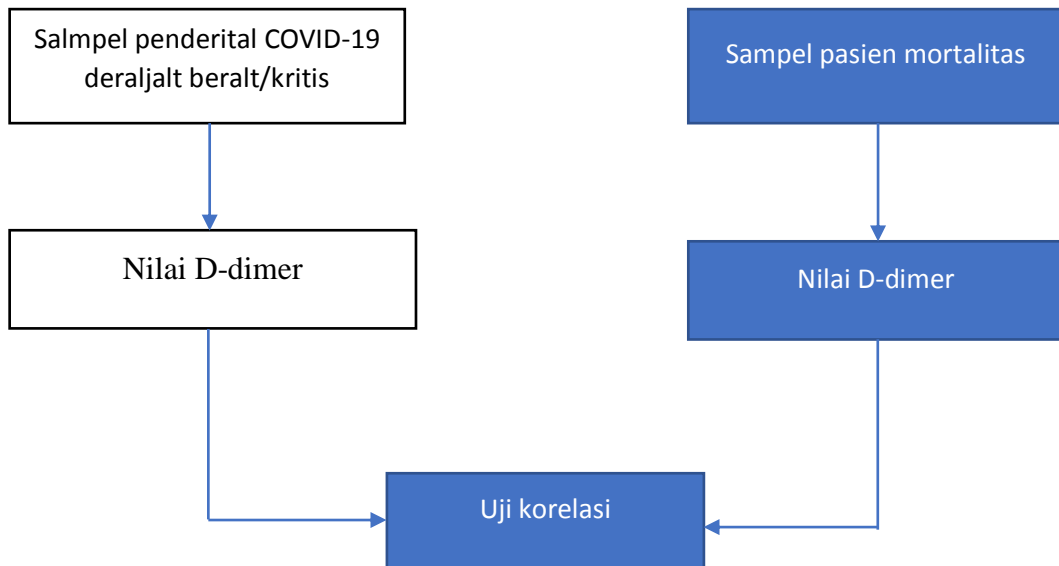
c. *Entry data*

Memasukkan data kesftware computer untuk dianalisis dengan program statistic.

3.7.2 Analisis data

Data yang diperoleh pada penelitian ini akan dianalisis dengan analisis uji korelasi menggunakan *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) 16.0 *for windows*. uji korelasi adalah metode statistika yang digunakan untuk melihat ada atau tidaknya hubungan antara dua variabel.

3.8 Rancangan penelitian



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD DR PIRNGADI MEDAN 26 Oktober-26 November 2022, sampel penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis. Diperoleh dari data rekam medis bahwa pasien yang terkonfirmasi COVID19 di tahun 2020 berjumlah 589 dan tahun 2021 berjumlah 1281. Untuk pasien COVID19 derajat berat didapatkan sebanyak 221 pasien dari april 2020 sampai desember 2021. Sedangkan pasien yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan sebanyak 70 pasien terkonfirmasi positif COVID19 derajat Berat. Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan Komisi Etik dengan nomor 889/KEPK/FKUMSU/2022 dan telah mendapatkan izin dari RSUD DR PIRNGADI MEDAN.

4.1.1 Hasil analisis

4.1.1.1 analisa univariat

a) distribusi frekuensi

Statistik deskriptif merupakan bagian penting dari suatu penelitian yang digunakan untuk menggambarkan ciri-ciri dasar data yang hendak digunakan. Data akan memiliki arti apabila dapat disajikan melalui ringkasan statistik deskriptif suatu data set dengan atau tanpa analitik sehingga mudah dipahami. Statistik deskriptif digunakan untuk mengomunikasikan suatu informasi secara sederhana. Salah satu jenis penyajian statistik deskriptif adalah distribusi frekuensi. Berikut ini adalah hasil dari distribusi frekuensi yang dicantumkan pada Tabel berikut ini.

Hasil Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden

Karakteristik responden (Usia dan Jenis Kelamin)		n	%
Jenis kelamin	Laki-laki	44	62.9
	Perempuan	26	37.1
Total		70	100.0
Usia	18-45 Tahun	15	21.4
	>45 Tahun	55	78.6
Total		70	100.0

Berdasarkan tabel diatas diperoleh informasi bahwa dari 70 responden yang digunakan untuk penelitian, diperoleh informasi bahwa responden yang memiliki jenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 44 responden dengan presentase sebesar 62.9%, sedangkan responden yang memiliki jenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 26 responden dengan presentase sebesar 37.1%. Sedangkan pada usia diperoleh informasi bahwa responden yang memiliki usia 18-45 tahun sebanyak 15 responden dengan presentase 21.4%, sedangkan responden yang memiliki usia >45 tahun sebanyak 55 responden dengan presentase sebesar 78.6%.

Hasil Distribusi Frekuensi Variabel

Tabel Variabel		n	%
Derajat	Berat	70	100
	Normal/Meningkat	11	15.7
Mortalitas	Meningkat	59	84.3
	Exit	43	61.4
Total	Stabil	27	38.6
		70	100.0

Berdasarkan tabel diatas diperoleh informasi bahwa semua responden memiliki derajat berat yaitu sebanyak 70 responden dengan presentase 100. Sedangkan pada normal/tidak normal diperoleh informasi bahwa responden dengan kriteria normal sebanyak 11 responden (15.7%), dan responden dengan kriteria tidak normal sebanyak 59 responden (84.3%). Pada mortalitas diperoleh informasi bahwa 43 responden memiliki kriteria exit dengan presentase 61.4% dan 27 responden memiliki kriteria stabil dengan presentase 38.6%. Selain menggunakan distribusi frekuensi, statistika deskriptif juga bisa menggunakan nilai mean, minimum, maksimum dan standar deviasi. Berikut merupakan hasil dari statistika deskriptif

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Nilai d-dimer	70	270	10000	2778.20	2797.243
Valid N (listwise)	70				

Berdasarkan tabel diatas diperoleh informasi bahwa nilai minimum sebesar 270, dan nilai maksimum sebesar 10000. Selain itu nilai mean sebesar 2778.20 dengan standar deviasi sebesar 2797.243, nilai standar deviasi lebih besar daripada mean artinya data pada d-dmier beragam.

4.1.1.2 Analisis bivariat

1. Uji Normalitas

Uji normalitas digunakan untuk mengetahui apakah data yang diperoleh berdistribusi normal atau tidak. Untuk mendeteksi apakah data berdistribusi normal atau tidak dalam uji normalitas, yaitu dengan cara analisis statistik. Pada penelitian ini, uji normalitas secara analisis statistik menggunakan uji Kolmogorov Smirnov karena data > 30 , untuk melakukan pengambilan keputusan dalam uji normalitas Kolmogorov Smirnov dapat dilakukan dengan membandingkan nilai Sig. dengan signifikansi yang digunakan $\alpha=0,05$. Dasar

pengambilan keputusan adalah melihat angka probabilitas p , dengan ketentuan sebagai berikut:

- Jika nilai Sig. > 0.05 maka asumsi normalitas terpenuhi.
- Jika nilai Sig. < 0.05 maka asumsi normalitas tidak terpenuhi.

Berikut merupakan hasil uji Normalitas dengan menggunakan analisis statistik yang tersaji pada Tabel dibawah ini.

Variabel	Sig.	Keputusan
Nilai D-Dimer	0.000	Tidak Normal
Mortalitas	0.000	Tidak Normal

Sumber : *Output SPSS*

Berdasarkan hasil uji normalitas dengan Kolmogorov Smirnov pada tabel diatas, diketahui nilai probabilitas p atau Sig. pada variabel Nilai D-Dimer sebesar 0.000, dan pada variabel Mortalitas sebesar 0.000. Karena nilai probabilitas p pada semua variabel lebih besar dibandingkan tingkat signifikansi, yakni 0,05. Hal ini berarti asumsi normalitas tidak terpenuhi, sehingga pengujian hipotesis menggunakan korelasi spearman.

2. korelasi

B Korelasi digunakan untuk mengukur tingkat kekuatan asosiasi (hubungan) linear antar dua variabel. Jenis hubungan antar variabel dapat bersifat positif dan negatif, pada penelitian ini menggunakan korelasi *Spearman*. Uji korelasi *Spearman* merupakan bagian dari statistika non parametrik, dimana uji ini tidak memerlukan asumsi normalitas. Berikut merupakan hasil dari uji korelasi *Spearman*, yang tersaji pada tabel dibawah ini.

Pengujian dilakukan pada tingkat signifikansi (nilai α) 0,05

- Hipotesis
 H_0 = Tidak terdapat hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen

H_1 = Terdapat hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen

- Dasar Pengambilan Keputusan
 1. Jika nilai Sig. (2-tailed) < 0.05, maka H_0 ditolak dan H_1 diterima
 2. Jika nilai Sig. (2-tailed) > 0.05, maka H_0 diterima dan H_1 ditolak

Selain itu, pada korelasi juga terdapat nilai koefisien korelasi. Koefisien korelasi adalah pengukuran statistik kovarian atau asosiasi antara dua variabel yang besarnya berkisar antara -1 s/d +1. Jika koefisien korelasi positif, maka kedua variabel memiliki hubungan searah, namun jika bernilai negatif maka kedua variabel memiliki hubungan terbalik. Berikut merupakan nilai dari koefisien korelasi.

Koefisien Korelasi	Keputusan
0.00-0.199	Sangat Rendah
0.20-0.399	Rendah
0.40-0.599	Sedang
0.60-0.799	Kuat
0.80-1	Sangat Kuat

3. Uji Hipotesis

Hubungan	Sig.	Koefisien Korelasi
Nilai D-Dimer dengan Mortalitas	0.000	-0.522

Berdasarkan tabel diatas, diperoleh informasi bahwa pada hubungan Nilai D-Dimer dengan Mortalitas diperoleh nilai signifikansi sebesar 0.000 nilai tersebut < 0.05 maka H_0 ditolak dan H_1 diterima, yang artinya terdapat hubungan antara Nilai D-Dimer dengan Mortalitas. Pada angka koefisien korelasi sebesar 0.522, artinya tingkat keeratan hubungan (korelasi) antara variabel Nilai D-Dimer

dengan Mortalitas adalah sebesar 0.522 atau masuk dalam kriteria sedang. Nilai korelasi negative, artinya semakin tinggi nilai d-dmier maka mortalitas akan semakin tinggi.

4.2 Pembahasan

4.2.1 Identifikasi Subjek Penelitian

Pada penelitian ini, data yang digunakan berasal dari 70 responden pasien terkonfirmasi COVID-19 derajat berat/kritis di RSUD. Dr. Pirngadi Medan. Jenis kelamin laki-laki memiliki jumlah responden lebih banyak dibandingkan responden perempuan yaitu sebanyak 44 responden atau 62,9% dari total sampel yang terkonfirmasi COVID-19. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wati *dkk*, 2021 yang menyatakan laki-laki memiliki peluang lebih besar untuk terkontaminasi COVID-19. Pada laki-laki, enzim *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) lebih besar dibandingkan pada perempuan.

Disfungsi endotel dan koagulopati dapat terjadi akibat dukungan regulasi ACE2 dan respons inflamasi. Hal tersebut berkaitan dengan hormon seksual yang membuat laki-laki memiliki peluang risiko terinfeksi virus SARS-CoV-2 dan lebih berisiko mengalami koagulopati dibandingkan perempuan.²⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Cai *et al* (2020) menunjukkan bahwa pada laki-laki, ekspresi ACE2 lebih *predominant* yang diduga menjadi penyebab prevalensi terinfeksi COVID-19 yang lebih tinggi dibandingkan perempuan. Kontribusi dari faktor lainnya seperti riwayat merokok dan tingkat keparahan dari komorbid juga dapat menjadi salah satu penyebab besarnya risiko terinfeksi COVID-19 pada laki-laki. Perbedaan pengaruh gender ini dapat dikaitkan dengan tingkat merokok pada laki-laki yang jauh lebih tinggi dibandingkan perempuan. Perokok dinyatakan memiliki tingkat ekspresi enzim pengubah ACE2 yang lebih tinggi.^{26,27}

Perempuan merupakan dimorfisme seksual yaitu pembawa alel X heterozigot sehingga infeksi COVID-19 dan sejumlah gejala klinis lain dapat dinetralisir.²⁸ Kemudian penyebab lain perempuan memiliki risiko lebih rendah

mengalami koagulopati adalah karena adanya perbedaan mekanisme perlindungan intrinsik terhadap tromboemboli. Perempuan memiliki efek perlindungan terhadap pembentukan plak aterosklerotik karena terjadinya pensinyalan reseptor trombosit, komposisi membran, respons terhadap nutrisi (terutama asam lemak tak jenuh ganda dan flavonoid), agregasi, jumlah trombosit, serta pelepasan tromboksan A₂, prostasiklin, dan serotonin. Hal ini lah yang menyebabkan penurunan risiko koagulopati terkait COVID-19 pada perempuan.²⁹

Selain hubungan dengan jenis kelamin, usia seseorang juga dapat menjadi faktor penyebab terinfeksi COVID-19 lebih tinggi. Mayoritas responden yang terkontaminasi COVID-19 pada penelitian ini berusia lebih dari 45 tahun. Jumlah responden tersebut adalah sebanyak 55 responden (78,6%) atau 3 kali lebih besar dibandingkan responden dengan usia 18-45 tahun.

Permana, *dkk* (2022) dalam penelitiannya menyatakan bahwa usia paling banyak terpapar COVID-19 yakni ada pada rentang usia yang lebih tua (lansia), hal ini disebabkan pada rentang umur tersebut merupakan usia produktif dimana mereka mempunyai gaya hidup yang dinamis dengan tingkat sosialisasi yang juga tinggi.³⁰ Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Susanto (2021) yang juga menyatakan bahwa COVID-19 dapat terjadi pada segala kelompok usia, dari anak-anak hingga lanjut usia (lansia). Infeksi COVID-19 pada lansia umumnya lebih bergejala karena respon imun mulai menurun disertai adanya komorbid, sehingga lebih sering datang ke pusat pelayanan kesehatan. Respon imun pada usia muda umumnya lebih baik dibandingkan pada lansia, sehingga pada usia muda lebih sering terjadi infeksi COVID-19 asimtomatik.³¹

Faktor umur seseorang yang lebih tua dikatakan berisiko lebih besar dibandingkan umur seseorang yang lebih muda. Hal ini disebabkan karena pada lansia lebih banyak menderita penyakit-penyakit komorbid seperti hipertensi. Ketika pasien terkonfirmasi COVID-19 juga memiliki penyakit komorbid, maka hal tersebut akan memperparah infeksi COVID-19 dan bisa berakibat fatal yang berujung pada kematian pasien. Salah satu komorbid yang didapati pada pasien COVID-19 yakni stroke infark. Seseorang yang berusia lanjut (lansia) mengalami

proses degeneratif anatomi dan fisiologi tubuh sehingga rentan terhadap penyakit dan imunitas yang sudah menurun. Pasien COVID-19 yang juga mengidap penyakit komorbid akan menyebabkan kondisi tubuhnya melemah sehingga memperparah infeksi COVID-19. Faktor usia juga menyebabkan seseorang lebih sulit dan lalai untuk menjaga protocol COVID-19 sehingga dapat meningkatkan risiko COVID-19.³²

Seperti diketahui bahwa adanya penyakit komorbid menjadi salah satu faktor risiko terpapar COVID-19. Mitra (2021) menyatakan bahwa penyakit komorbid mempengaruhi tingkat keparahan dengan adanya koagulopati dan angka kematian pada penderita COVID-19.³³ Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19, penyakit komorbid terbanyak yakni hipertensi, diabetes mellitus, dan cerebrovascular disease.³⁴ Dengan penyakit komorbid tersebut, meningkatnya aktivitas plasmin dapat meningkatkan virulensi dan infektivitas virus SARS-CoV-2. Proses koagulasi akan memburuk ketika aktivitas plasmin memecah protein lonjakan. Penyakit komorbid seperti hipertensi dan diabetes mellitus memiliki korelasi yang sangat kuat dengan koagulopati.³⁵

4.2.2 Angka mortalitas

Mortalitas atau kematian adalah salah satu dari tiga komponen proses demografi yang berpengaruh terhadap struktur penduduk, dua komponen lainnya adalah kelahiran dan morbiditas. Menurut PBB dan WHO mortalitas atau kematian adalah hilangnya semua tanda-tanda kehidupan secara permanen yang biasa terjadi setiap saat setelah kelahiran hidup.³⁶

Mortalitas akibat infeksi virus COVID19 telah dilaporkan secara global tanggal 31 oktober 2020 (pukul 16.00) tercatat 1.194.485 (CFR 2,60%), sedangkan di Indonesia telah tercatat tanggal 31 oktober 2020 (pukul 12.00) dengan kasus mortalitas 13.869. Jumlah kasus mortalitas di provinsi sumatera utara pada tahun 2020 mencapai 534 kasus, kasus mortalitas tertinggi di Indonesia berada pada wilayah Jawa Timur dengan kasus kematian 3.768

Mortalitas dalam bentuk persentase dapat dilihat berdasarkan wilayah dimulai dari yang terkecil yaitu Kalimantan Utara (0,85%), Nusa Tenggara Timur (1,03%), Kepulauan Bangka Belitung (1,20%), Kalimantan Barat (1,21%), Maluku (1,22%), Sumatera utara (4,07) sedangkan persentase mortalitas akibat COVID19 secara nasional yaitu 3,38 %.²⁹ Seiring semakin meningkat angka mortalitas COVID19 hingga mencapai 2.809.991 jiwa di dunia, ada 5 negara dengan urutan kasus kematian terbanyak yaitu Amerika (563.206 jiwa), Brasil (314.268 jiwa) dan per tanggal 20 mei 2020 prevalensi mortalitas dengan komorbid 83%, Meksiko (201.623), India (162,147).³⁷

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang sejalan dengan dengan halaman peta sebaran COVID19 (KPCPEN) tanggal 30 juni 2021 dengan jumlah pasien yang meninggal terbanyak pada usia >60 tahun dengan jumlah 50%, 46-59 tahun 35, 1%, 31-45 tahun 11,1%.^{36,37}

4.2.3 Hubungan D-Dimer dengan Mortalitas Pasien COVID-19

D-Dimer mempengaruhi mortalitas pasien COVID-19 dan memiliki keeratan tingkat sedang berdasarkan hasil analisis dalam penelitian ini. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa terjadinya peningkatan D-Dimer pada pasien COVID-19 dapat mengukur tingkat keparahan penyakit. Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa mayoritas pasien memiliki tingkat COVID-19 derajat berat dengan mortalitas terbanyak berada pada kategori exit. Menurut Ardiani *dkk* (2023) untuk memprediksi mortalitas pasien COVID-19 derajat berat, kadar D-Dimer >2.130.00 ng/mL memiliki sensitivitas 88,2% dan spesifitas 71,3%, serta kadar D-Dimer > 1000.00 ng/mL merupakan batas risiko kematian. didapati dari data satuan COVID-19 menyatakan bahwa Case Fatality Rate (CFR) diindonesia adalah 2,7%. Angka kematian tertinggi terjadi pada kelompok usia >60 tahun. Studi kohort retrospektif di Jakarta menyatakan bahwa 92,7% pasien yang meninggal memiliki komorbiditas. Komorbiditas yang paling sering ditemui pada pasien COVID-19 di Indonesia adalah hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit jantung. Studi lainnya yang melibatkan 4265 pasien diindonesia menyatakan bahwa faktor yang berhubungan dengan mortalitas pasien COVID-

19, di antaranya usia lanjut, riwayat hipertensi, penyakit jantung, penyakit ginjal kronik atau penyakit hati, diagnosis klinis pneumonia, gejala multipel (>3), dan jarak yang singkat antara onset gejala dengan admisi ke rumah sakit.³⁸

Pada penelitian di China yang dilakukan oleh Han *et al* (2020) diketahui bahwa nilai D-dimer pada semua kasus pasien COVID-19 secara substansial lebih tinggi dibandingkan dengan nilai D-Dimer orang yang sehat. Hal ini disebabkan karena aktivitas waktu protrombin (*PT-act*) lebih rendah pada pasien COVID-19.³⁹

Jika dibandingkan dengan sesama pasien COVID-19, kadar D-Dimer pada pasien infeksi COVID-19 yang berat lebih tinggi dibandingkan pasien dengan infeksi yang lebih ringan. Selain itu, pada pasien COVID-19 berat atau kritis juga memiliki waktu thrombin yang lebih pendek dibandingkan dengan waktu thrombin pasien COVID-19 ringan. Hal tersebut menunjukkan bahwa fungsi koagulasi pada pasien dengan COVID-19 secara signifikan terganggu bila dibandingkan dengan orang sehat. Pemantauan nilai D-dimer dapat membantu untuk mengidentifikasi awal kasus yang berat.⁴⁰

Penelitian lain yang sejalan yakni penelitian yang dilakukan oleh Vidali (2020) yang juga menyatakan bahwa kadar D-dimer yang lebih tinggi bermakna pada penderita kelompok infeksi berat COVID-19 dibandingkan kelompok infeksi COVID-19 yang tidak berat. Pada pasien COVID-19 kelompok infeksi berat terjadi ketidakseimbangan koagulasi dan fibrinolisis pada alveoli yang kemudian mengaktivasi sistem fibrinolysis. Hal ini lah yang secara tidak langsung merupakan reaksi inflamasi sitokin yang kemudian berakibat pada peningkatan kadar D-Dimer.⁴¹

Selain itu, terjadinya peningkatan parameter inflamasi serta hiperkoagulasi juga merupakan manifestasi klinis lain. Jika tidak ditangani dengan baik, kedua kondisi tersebut akan mengakibatkan terjadinya badai sitokin pada penderita COVID-19. Hal tersebut akan mengakibatkan terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan komplikasi yang lain bahkan sepsi.⁴² Maka dari

itu, nilai D-Dimer dapat digunakan sebagai salah satu parameter pengukuran untuk memperkirakan tingkat keparahan infeksi COVID-19.⁴³

Penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al.*, (2020) menunjukkan hasil bahwa kurva kelangsungan hidup Kaplan-Meier untuk tingkat D-dimer menyatakan tingkat D-dimer $\geq 2.0\mu\text{g/mL}$ adalah prediktor signifikan kematian berikutnya ($P < 0,001$; SDM, 51.5; CI 95%, 12,9-206,7). Peningkatan D-dimer menunjukkan keadaan hiperkoagulasi pada pasien dengan COVID-19 yang mungkin disebabkan oleh infeksi virus yang biasanya disertai dengan agresif respon pro-inflamasi dan kontrol yang tidak memadai dari respon anti-inflamasi. Ini mungkin menyebabkan disfungsi sel endotel, menghasilkan pembentukan trombin berlebih. Kemudian, hipoksia yang ditemukan pada COVID-19 yang parah dapat merangsang trombosis tidak hanya melalui peningkatan viskositas darah, tetapi juga jalur pensinyalan yang bergantung pada faktor transkripsi yang diinduksi hipoksia.⁴⁴

Parameter lain yang dapat terkait nilai D-Dimer pada pasien COVID-19 yakni procalcitonin yang dapat meningkat apabila terjadi infeksi oleh bakteri dan fungi. Selama terjadi infeksi sistemik, endotoksin yang dihasilkan oleh bakteri akan menginduksi procalcitonin.⁴⁵ Procalcitonin berhubungan erat dengan nilai D-Dimer, karena procalcitonin dapat digunakan sebagai penentu keparahan sepsis serta sebagai predictor tingkat morbiditas.⁴⁶

Pada pasien COVID-19, ketika nilai D-Dimer pada protombin mengalami peningkatan maka hal tersebut dapat memperbesar risiko kematian, akan tetapi hal ini dapat ditanggulangi dengan penggunaan terapi antikoagulan.⁴⁷ Beberapa penelitian menyatakan bahwa ada beberapa perawatan yang dapat dilakukan untuk menurunkan angka kematian pasien COVID-19, salah satunya dengan penggunaan heparin. Hasil penelitian oleh Russo, *dkk* (2020) menyebutkan bahwa penggunaan Fondaparinux lebih efektif dan lebih aman dibandingkan dengan Enoxaparin.⁴⁸

Pada pasien terkonfirmasi COVID-19, pemberian antikoagulan bermanfaat untuk memperbaiki prognosis sehingga dapat menurunkan angka mortalitas. Saat nilai D-Dimer mengalami peningkatan sebesar 3-4 kali lipat, maka pasien COVID-19 sangat direkomendasikan untuk melakukan perawatan di rumah sakit. Hal ini terlepas dari pasien tersebut memiliki gejala berat atau tidak, karena kondisi tersebut risiko trombosis atau peningkatan generasi trombin. Pencegahan yang dapat dilakukan yakni pemberian dosis *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) dengan syarat pada pasien COVID-19 tidak ditemukan pendarahan tinggi dan kontra indikasi.⁴⁹

Penelitian ini kelemahannya tidak membedakan pasien dengan komorbid dan tidak memiliki komorbid. Sebanyak 29 studi (4.328 pasien) dimasukkan dalam analisis ini. Hasil menunjukkan bahwa peningkatan tingkat D-dimer saat awal masuk rumah sakit secara signifikan terkait dengan peningkatan keparahan penyakit dan tingkat kematian. Hasil yang diperoleh mirip dengan hasil yang dilaporkan sebelumnya dalam dua tinjauan sistematis lainnya. Analisis oleh Shah *et al.*, menunjukkan bahwa pasien yang memiliki tingkat D-dimer lebih dari 0,5 mg/L memiliki risiko dua kali lipat lebih tinggi untuk menjadi kasus penyakit yang parah dan risiko kematian empat kali lipat lebih tinggi daripada mereka yang memiliki tingkat D-dimer kurang dari 0,5 mg/L. Nilai *cut-off* yang lebih tinggi dari D-dimer (>2 mg/L) dianggap lebih baik dalam memprediksi kematian di rumah sakit pada SARS-CoV-2 dengan sensitivitas 92,3% dan spesifitas 83,3% setelah penyesuaian untuk usia, jenis kelamin dan komorbiditas.

Meta-analisis menunjukkan bahwa peningkatan kadar D-dimer dapat menjadi penanda prognosis yang buruk pada pasien dengan coronavirus disease (COVID-19). Selama pandemi, stratifikasi risiko dalam triase diperlukan, dan D-dimer dapat menjadi salah satu indikator potensial dalam kasus pasien berisiko tinggi. Namun, hanya adanya D-dimer tinggi bukan alasan yang cukup untuk memulai pemberian antikoagulan terapeutik.

BAB 5

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan analisis yang telah dilakukan pada penelitian ini, kesimpulan yang dapat ditarik yakni:

- a. Peluang laki-laki menjadi pasien terkonfirmasi COVID-19 lebih besar dibandingkan perempuan. Pada penelitian ini hal itu terbukti dari lebih banyaknya jumlah pasien COVID-19 dengan jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan.
- b. Seseorang yang berusia lanjut (lansia) dalam penelitian ini yaitu lebih dari 45 tahun berpotensi terinfeksi COVID-19 lebih besar dibandingkan seseorang dengan usia dibawah 45 tahun.
- c. Terdapat hubungan antara nilai D-Dimer dengan mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan tingkat keamatan sedang. Yang artinya memiliki hubungan keamatan mortalitas dengan nilai D-dimer.

5.2 Saran

Saran yang penulis dapat berikan yakni perlunya ada penelitian lebih lanjut berupa variabel atau parameter pengukuran lain yang diduga mempengaruhi nilai D-Dimer terhadap mortalitas COVID-19. Berdasarkan penelitian ini, variabel terduga lain yang dapat di analisis lebih lanjut yakni dosis pemberian antikoagulan dan penyakit komorbid pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arianto D, Sutrisno A. Kajian Antisipasi Pelayanan Kapal dan Barang di Pelabuhan Pada Masa Pandemi Covid-19. *J Penelit Transp Laut*. 2021;22(2):97-110. doi:10.25104/transla.v22i2.1682
2. 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
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. Samsudin CM. *Tinjauan Pustaka COVID-19: Virologi, Patogenesis, Dan Manifestasi Klinis*. Vol 68.; 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ndteint.2014.07.001><https://doi.org/10.1016/j.ndteint.2017.12.003><http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2017.02.024>
5. Bu'ulolo E, Purba B. Algoritma Clustering Untuk Membentuk Cluster Zona Penyebaran Covid-19. *Digit Zo J Teknol Inf dan Komun*. 2021;12(1):59-67. doi:10.31849/digitalzone.v12i1.6572
6. Triastuti N, Husna A, Sanusi A, Racmawati Y, Wahyudi I. Kepuasan Masyarakat Kota Medan Terhadap Gugus Tugas Covid-19 Provinsi Sumatera Utara. *Semin Nas Multi Disiplin Ilmu Univ Asahan*. 2020;0(0):362-366. <http://jurnal.una.ac.id/index.php/semnasmudi/article/view/1549>
7. J of Thrombosis Haemost - 2020 - Iba - Coagulopathy in COVID-19.pdf.
8. Willim HA, Ketaren I, Supit AI. Dampak Coronavirus Disease 2019 terhadap Sistem Kardiovaskular. *e-CliniC*. 2020;8(2):237-245. doi:10.35790/ecl.v8i2.30540
9. 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
10. Friska O, Tristina N SN. Clinical Pathology and Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik. *J Indones*. 2010;16(3):55-104. <http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-IJCPML-12-3-08.pdf>
11. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, et al. *Cedera Miokardium Pada Infeksi COVID-19*.; 2022.
12. Aminjafari A, Ghasemi S, Robson B, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . *Brain Behav Immun*. 2020;S0889-1591(January):30511-0.
13. Sunggoro AJ, Purwanto I, Hasan M. Trombosis pada corona virus disease (covid-19) Parameter hemostasis. *J Kedokt Syiah Kuala*. 2020;20(3):191-198.
14. 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.
15. 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
16. Becker FG, Cleary M, Team RM, et al. *Manifestasi Klinis Multiorgan Covid-19*. Vol 7.; 2015. https://www.researchgate.net/publication/269107473_What_is_governance/link/548173090cf22525dcb61443/download%0Ahttp://www.econ.upf.edu/~reynal/Civil_wars_12December2010.pdf%0Ahttps://think-asia.org/handle/11540/8282%0Ahttps://www.jstor.org/stable/41857625
 17. ASTUTI DP. *Gambaran Klinis Gangguan Koagulasi Dan Parameter Koagulasi Pada Pasien Covid-19*.; 2022.
 18. Atmaja KS, Wicaksana AAGOS, Putra IWAS, Putra WWS. Hubungan konsentrasi serum C-Reactive Protein dan D-dimer dengan derajat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):680. doi:10.15562/ism.v12i2.971
 19. Paru KT, Malang S, Pemberian P, et al. Multi-Drug Resistance Tuberculosis : 2019;40(2):128.
 20. Aditia A. Covid-19 : Epidemiologi, Virologi, Penularan, Gejala Klinis, Diagnosa, Tatalaksana, Faktor Risiko Dan Pencegahan. *J Penelit Perawat Prof*. 2021;3(November):653-660. <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP%0ACOVID-19>
 21. 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
 22. Azizah NF, Faizah RN, Primasanti D, Prihantini IK, Romadhian IG. Efektifitas Penggunaan Enoxaparin dan Fondaparinux Sebagai Antikoagulan Pada Pasien Covid-19 di RSUD Sidoarjo. *Maj Farm*. 2022;18(1):57. doi:10.22146/farmaseutik.v18i1.71913
 23. Adang Durachim, S.Pd MK, Dewi Astuti SsMB. *Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan Badan Pengembangan Dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan*. Vol 1999.; 2006.
 24. Umar I, Sujud RW. Hemostasis dan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). *J Anaesth Pain*. 2020;1(2):53-66. doi:10.21776/ub.jap.2020.001.02.04
 25. Lida Wati, Dyah Mustika, Kanti Ratnaningrum, Andra Novitasari. C-Reactive Protein Berkorelasi Terhadap Kadar D-Dimer Pasien Covid-19. *Al-Iqra Med J J Berk Ilm Kedokt*. 2021;5(1):1-9.
 26. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e20. doi:10.1016/S2213-2600(20)30117-X
 27. Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, et al. COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2020;7:459. doi:10.3389/fmed.2020.00459
 28. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int J Mol Sci*. 2020;21(10). doi:10.3390/ijms21103474

29. Raza HA, Sen P, Bhatti OA, Gupta L. Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19. *Rheumatol Int.* 2021;41(8):1375-1386. doi:10.1007/s00296-021-04873-9
30. Atna Permana, Sumiati Bedah MKW. Gambaran D-Dimer Pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19. *Anakes J Ilm Anal Kesehat.* 2022;8(1):104-107.
31. Susanto AD, Rozaliyani A, Prasetyo B, et al. Epidemiological and clinical features of covid-19 patients at national emergency hospital wisma atlet kemayoran, jakarta, Indonesia. *Kesmas.* 2021;16(1):11-16. doi:10.21109/kesmas.v0i0.5233
32. Escalera-Antezana JP, Lizon-Ferrufino NF, Maldonado-Alanoca A, et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Bolivia: An analysis of the first 107 confirmed cases. *Le Infez Med.* 2020;28(2):238-242.
33. Mitra S, Ling RR, Yang IX, et al. Severe COVID-19 and coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Acad Med Singapore.* 2021;50(4):325-335. doi:10.47102/annals-acadmedsg.2020420
34. Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *Am J Infect Control.* 2021;49(2):238-246. doi:10.1016/j.ajic.2020.06.213
35. Ikewaki N, Rao K-S, Archibold AD, et al. Coagulopathy associated with COVID-19 - Perspectives & Preventive strategies using a biological response modifier Glucan. *Thromb J.* 2020;18:27. doi:10.1186/s12959-020-00239-6
36. Masdalena, Muryanto I, Efendi AS, Yunita J, Gustina T. Faktor Risiko Komorbid Pada Kematian Covid-19 Di Rumah Sakit X Pekanbaru Tahun 2021. *J Kesehat Masy Mulawarman.* 2021;3(2):105-117. https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/buletin/buletin-Situasi-Covid-19_opt.pdf
37. dr.ellysa, M E. buletin-Situasi-Covid-19_opt.pdf. Published online 2020.
38. Yao Y, Cao J, Wang Q, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J intensive care.* 2020;8:49. doi:10.1186/s40560-020-00466-z
39. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-1120. doi:10.1515/cclm-2020-0188
40. Rusdiana T, Akbar R. Perkembangan Terkini Terapi Antikoagulan Pada Pasien Covid-19 Bergejala Berat. *J Sains Farm Klin.* 2020;7(3):244. doi:10.25077/jsfk.7.3.244-250.2020
41. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *ERJ Open Res.* 2020;6(2):1-10. doi:10.1183/23120541.00260-2020
42. Rapingah SR, Ruddin SW, Silaswati SS. Survival analysis of COVID-19 patients with comorbidities in Bekasi during 2020-2021. *JHeS (Journal Heal Stud.* 2022;6(1):1-8. doi:10.31101/jhes.2254
43. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15-27. doi:10.1159/000512007
44. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-

- hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324-1329. doi:10.1111/jth.14859
45. Puspitasari P, Aliviameita A, Rinata E. Korelasi Antara Profil Hematologi Dengan Procalcitonin Pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19. *J Muhammadiyah Med Lab Technol.* 2021;4(1):66. doi:10.30651/jmlt.v4i1.7290
 46. Naderpour Z, Momeni M, Vahidi E, Safavi J, Saeedi M. Procalcitonin and D-dimer for Predicting 28-Day-Mortality Rate and Sepsis Severity based on SOFA Score; A Cross-sectional Study. *Bull Emerg trauma.* 2019;7(4):361-365. doi:10.29252/beat-070404
 47. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1691-1699. doi:10.1055/s-0040-1720978
 48. Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, et al. Thromboprofilaxys With Fondaparinux vs. Enoxaparin in Hospitalized COVID-19 Patients: A Multicenter Italian Observational Study. *Front Med.* 2020;7:569567. doi:10.3389/fmed.2020.569567
 49. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026. doi:10.1111/jth.14810

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 : 900/KEPK/FKUMSU/2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Fifi Nur Fateha
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

"HUBUNGAN NILAI D-DIMER TERHADAP MORTALITAS PASIEN COVID-19 DERAJAT BERAT/KRITIS DI RSUD Dr.PIRNGADI MEDAN TAHUN 2020-2022"
"RELATIONSHIP OF D-DIMER VALUE TO MORTALITY OF COVID-19 PATIENTS STRENGTHEN/CRITICAL DEGREE AT RSUD Dr.PIRNGADI MEDAN YEAR 2020-2022"

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 27 September 2022 sampai dengan tanggal 27 September 2023
The declaration of ethics applies during the periode September' 27 ,2022 until September' 27, 2023

Medan, 27 September 2022
Ketua



Dr. dr. Nurfady, MKT

Lampiran 3. Data penelitian

No	J.K	Umur	Derajat	Nilai d-dimer	Normal/tidak	Stabil /exit
1	Laki-laki	72	Berat	2,560.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
2	Perempuan	53	Berat	1,700.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
3	Perempuan	61	Berat	910.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
4	Laki-laki	63	Berat	2,240.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
5	Perempuan	62	Berat	1,232.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
6	Laki-laki	75	Berat	820.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
7	Laki-laki	65	Berat	4,370.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
8	Perempuan	63	Berat	1,540.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
9	Laki-laki	73	Berat	1,350.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
10	Perempuan	59	Berat	10,000.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
11	Laki-laki	49	Berat	6,510.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
12	Laki-laki	79	Berat	780.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
13	Laki-laki	73	Berat	2,920.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
14	Laki-laki	58	Berat	2,030.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
15	Laki-laki	71	Berat	3,660.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
16	Perempuan	45	Berat	600.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
17	Laki-laki	68	Berat	350.00 ng/ml	Normal	Tidak meninggal
18	Laki-laki	57	Berat	320.00 ng/ml	Normal	Tidak meninggal
19	Laki-laki	65	Berat	400.00 ng/ml	Normal	Tidak meninggal
20	Laki-laki	80	Berat	950.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
21	Laki-laki	33	Berat	510.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
22	Laki-laki	57	Berat	6,280.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
23	Perempuan	31	Berat	420.00 ng/ml	Normal	Tidak meninggal
24	Laki-laki	50	Berat	630.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
25	Laki-laki	58	Berat	700.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
26	Laki-laki	66	Berat	>10,000 ng/ml	Tidak normal	meninggal
27	Perempuan	61	Berat	2,850,00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
28	Laki-laki	45	Berat	270.000 ng/ml	Normal	Tidak meninggal
29	Laki-laki	84	Berat	350.000 ng/ml	Normal	meninggal
30	Laki-laki	80	Berat	1,200.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
31	Perempuan	58	Berat	2,320.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
32	Perempuan	70	Berat	1,790.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
33	Laki-laki	64	Berat	1,890.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
34	Laki-laki	43	Berat	3,080.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
35	Laki-laki	72	Berat	930.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
36	Laki-laki	66	Berat	5,880.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
37	Perempuan	50	Berat	1,360.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
38	Perempuan	62	Berat	1,232.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
39	Laki-laki	54	Berat	2,330.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
40	Perempuan	55	Berat	430.00 ng/ml	Normal	Tidak meninggal

41	Laki-laki	44	Berat	730.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
42	Perempuan	81	Berat	2,720.00 ng/ml	Tidak normal	Meninggal
43	Laki-laki	57	Berat	8,140.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
44	Laki-laki	65	Berat	5,960.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
45	Laki-laki	67	Berat	>10.000 ng/ml	Tidak normal	meninggal
46	Laki-laki	81	Berat	1,290.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
47	Perempuan	45	Berat	620.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
48	Laki-laki	45	Berat	1,130.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
49	Perempuan	56	Berat	7,030.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
50	Perempuan	46	Berat	2,060.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
51	Laki-laki	65	Berat	7,140.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
52	Perempuan	77	Berat	5,670.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
53	Laki-laki	55	Berat	1,990.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
54	Laki-laki	39	Berat	310.00 ng/ml	Normal	Tidak meninggal
55	Laki-laki	53	Berat	7,890.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
56	Perempuan	46	Berat	1,830.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
57	Perempuan	60	Berat	4,770.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
58	Laki-laki	65	Berat	4,380.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
59	Laki-laki	53	Berat	7,310.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
60	Perempuan	60	Berat	1,180.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
61	Laki-laki	45	Berat	3,530.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
62	Laki-laki	54	Berat	4,440.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
63	Laki-laki	38	Berat	1,290.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
64	Perempuan	31	Berat	500.00 ng/ml	Normal	Tidak meninggal
65	Perempuan	40	Berat	860.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
66	Laki-laki	30	Berat	400.00 ng/ml	Normal	Tidak meninggal
67	Perempuan	29	Berat	390.00 ng/ml	Normal	Tidak meninggal
68	Laki-laki	66	Berat	540.00 ng/ml	Tidak normal	meninggal
69	Perempuan	56	Berat	680.00 ng/ml	Tidak normal	Tidak meninggal
70	Perempuan	82	Berat	>10.000 ng/ml	Tidak normal	meninggal

Lampiran 4. Hasil penelitian

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Nilai d-dimer	70	100.0%	0	0.0%	70	100.0%
Mortalitas	70	100.0%	0	0.0%	70	100.0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Nilai d-dimer	Mean	2778.20	334.334	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2111.22	
		Upper Bound	3445.18	
	5% Trimmed Mean	2514.27		
	Median	1620.00		
	Variance	7824566.394		
	Std. Deviation	2797.243		
	Minimum	270		
	Maximum	10000		
	Range	9730		
	Interquartile Range	3678		
	Skewness	1.320	.287	
	Kurtosis	.693	.566	
Mortalitas	Mean	1.39	.059	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.27	

Mean	Upper Bound	1.50	
5% Trimmed Mean		1.37	
Median		1.00	
Variance		.240	
Std. Deviation		.490	
Minimum		1	
Maximum		2	
Range		1	
Interquartile Range		1	
Skewness		.480	.287
Kurtosis		-1.823	.566

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai d-dimer	.207	70	.000	.801	70	.000
Mortalitas	.399	70	.000	.617	70	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Nonparametric Correlations

Notes

Output Created		28-DEC-2022 18:43:29
Comments		
Input	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	70
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each pair of variables are based on all the cases with valid data for that pair.
Syntax		NONPAR CORR /VARIABLES=Nilaiddimer Mortalitas /PRINT=SPEARMAN TWOTAIL NOSIG /MISSING=PAIRWISE.
Resources	Processor Time	00:00:00,00
	Elapsed Time	00:00:00,00
	Number of Cases Allowed	629145 cases ^a

a. Based on availability of workspace memory

Correlations

			Nilai d-dimer	Mortalitas
Spearman's rho	Nilai d-dimer	Correlation Coefficient	1.000	-.522**
		Sig. (2-tailed)	.	.000
		N	70	70
	Mortalitas	Correlation Coefficient	-.522**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.
		N	70	70

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Frequencies

Notes

Output Created	28-DEC-2022 18:46:54	
Comments		
Input	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	70
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data.

Syntax		FREQUENCIES VARIABLES=JenisKelamin Derajat Normaltidak Mortalitas Usia /ORDER=ANALYSIS.
Resources	Processor Time	00:00:00,00
	Elapsed Time	00:00:00,00

Statistics

		Jenis Kelamin	Derajat	Normal/tidak	Mortalitas	Usia
N	Valid	70	70	70	70	70
	Missing	0	0	0	0	0

Frequency Table

Jenis Kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	44	62.9	62.9	62.9
	Perempuan	26	37.1	37.1	100.0
Total		70	100.0	100.0	

Derajat

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Berat	70	100.0	100.0	100.0

Normal/tidak

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Normal	11	15.7	15.7	15.7
	Tidak normal	59	84.3	84.3	100.0
Total		70	100.0	100.0	

Mortalitas

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Exit	43	61.4	61.4	61.4
	Stabil	27	38.6	38.6	100.0
Total		70	100.0	100.0	

Descriptives**Notes**

Output Created	28-DEC-2022 18:47:04	
Comments		
Input	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	70
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.

Cases Used		All non-missing data are used.
Syntax		DESCRIPTIVES VARIABLES=Nilaiddimer /STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.
Resources	Processor Time	00:00:00,02
	Elapsed Time	00:00:00,02

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Nilai d-dimer	70	270	10000	2778.20	2797.243
Valid N (listwise)	70				

Frequencies

Notes

Output Created		28-DEC-2022 18:55:39
Comments		
Input	Data	C:\DESEMBER\91. CLIENT FIFI NURFATEHA\input.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	70

Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data.
Syntax		FREQUENCIES VARIABLES=Usia /ORDER=ANALYSIS.
Resources	Processor Time	00:00:00,00
	Elapsed Time	00:00:00,00

Statistics

Usia

N	Valid	70
	Missing	0

Usia

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	18-45 Tahun	15	21.4	21.4	21.4
	>45 Tahun	55	78.6	78.6	100.0
Total		70	100.0	100.0	

Lampiran 5. Dokumentasi



Lampiran 6. Artikel Penelitian

Hubungan nilai D-dimer terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 derajat berat di RSUD Dr.pirngadi Medan tahun 2020-2021

Authors

Fifi Nur Fateha¹, Hapsah²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Korespondensi: Hapsah

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Fifinurfateha11@gmail.com, Hapsahumsu@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: corona virus adalah penyakit infeksi pada manusia yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus-2 (SARS-CoV-2). D-dimer mempengaruhi mortalitas pasien COVID-19 hal ini terjadi karena ketidak seimbangan system imun lalu terjadi proses inflamasi yang berlebihan dan terjadinya badai sitokin yang mengakibatkan kerusakan jaringan yang luas sehingga jatuh pada kondisi kematian. Angka kematian COVID-19 derajat berat semakin meningkat akibat dari peningkatan D-dimer. Maka D-dimer dapat menjadi acuan pemeriksaan dalam melihat kondisi COVID-19 derajat berat agar dapat melihat outcome pada pasien COVID-19 derajat berat serta dapat menurunkan angka mortalitas COVID-19 derajat berat. **Tujuan umum:** Untuk mengetahui hubungan nilai D-dimer terhadap mortalitas pasien COVID-19 derajat berat. **Metode:** Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan desain cross-sectional untuk mengetahui hubungan nilai d-dimer dengan mortalitas pada pasien COVID-19 derajat berat/kritis. Data diambil dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID-19 derajat berat/kritis di RSUD. Dr.pirngadi medan. **Hasil:** Terdapat hubungan antara Nilai D-Dimer dengan Mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan tingkat keeratan sedang . **Kesimpulan:** Terdapat hubungan antara nilai D-Dimer dengan mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan tingkat keeratan sedang. Pada penelitian ini hal itu terbukti dari lebih banyaknya jumlah pasien COVID-19 dengan jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan. Seseorang yang berusia lanjut (lansia) dalam penelitian ini yaitu lebih dari 45 tahun berpotensi terinfeksi COVID-19 lebih besar dibandingkan seseorang dengan usia dibawah 45 tahun.

Kata kunci: COVID-19, derajat berat, gangguan koagulasi, mortalitas, nilai D-dimer

ABSTRACT

Background: Corona virus is an infectious disease in humans caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus-2 (SARS-CoV-2). D-dimer affects the mortality of COVID-19 patients, this occurs because of an imbalance in the immune system, then excessive inflammatory processes occur and the occurrence of cytokine storms which result in extensive tissue damage resulting in a state of death. The death rate for severe COVID-19 is increasing as a result of an increase in D-dimer. So D-dimer can be used as a reference for examination in observing the condition of severe COVID-19 so that it can see the outcome in patients with severe degree of COVID-19 and can reduce the mortality rate of severe COVID-19. **General objectives:** To determine the relationship between D-dimer values and mortality in patients with severe degrees of COVID-19. **Methods:** This type of research is an analytic descriptive study with a cross-sectional design to determine the relationship between d-dimer values and mortality in patients with severe/critical degrees of COVID-19. Data was taken using secondary data from the medical records of patients with confirmed severe/critical COVID-19 at the Hospital. Dr. Pirngadi Medan. **Results:** There is a moderate relationship between the D-Dimer value and the mortality of confirmed COVID-19 patients. **Conclusion:** There is a moderate relationship between the D-Dimer value and the mortality of confirmed COVID-19 patients. In this study, this was proven by the greater number of male COVID-19 patients compared to women. Someone who is elderly (elderly) in this study, namely more than 45 years of age, has a greater potential to be infected with COVID-19 than someone under 45 years of age.

Keywords: *COVID-19, D-dimer value, coagulation disorders, mortality, severity*

PENDAHULUAN

Pada tahun 2019 akhir dunia digemparkan dengan adanya wabah baru yakni berupa penyakit pneumonia yang tidak diketahui pasti penyebab dan sumber penularannya. Wabah ini bermula dari wuhan, provinsi Hubei yang kemudian menyebar dengan cepat ke berbagai provinsi dicina, bahkan juga menyebar di berbagai negara didunia dalam kurun waktu yang sangat singkat yakni kurang dari satu bulan. Awalnya hanya terdapat 5 pasien yang terdiagnosa covid-19. Sejak di akhir desember hingga awal januari 2020 kasus ini terus meningkat pesat. World Health Organization (WHO) mengumumkan nama penyakit ini Virus Corona Dsease (covid-19) yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2).^{1,2,3,4}

Dari *World Health Organization* melaporkan, terdapat lebih dari 600 ribu kasus dan 33 ribu lebih kematian diseluruh dunia dari tanggal 12 maret 2020 hingga tanggal 29 maret 2020. Pada tanggal 30 agustus 2020 amerika memiliki kasus terbanyak yaitu lebih daru 13 jt kasus. Sementara diindonesia terdapat 1.528 kasus dengan positif covid-19 dan 136 kasus kematian, sedangkan di Kota Medan terdapat 15.286 kasus yang sembuh dari covid-19, dan 585 kasus yang meninggal,

serta 613 kasus yang sembuh.^{5,6}

D-dimer merupakan molekul yang ditemukan didalam darah yang terbentuk dari hasil degradasi fibrin pada fibrinolysis. Peningkatan nilai D-dimer pada serum darah mengidentifikasi terjadi suatu proses koagulasi intravascular dan menggambarkan keadaan hiperinflamasi dan prokoagulan. Pada pasien COVID-19 dengan derajat berat didapati peningkatan nilai D-dimer tertinggi yaitu mencapai 7.851 ng/mL. Pemeriksaan D-dimer dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) yang merupakan metode rujukan, penggumpalan (*aglutinasi lateks*), mengukur kekeruhan kekebalan (*imunoturbidimetri*) dan imunofiltrasi.^{7,8}

Nilai D-dimer yang meningkat secara signifikan mempengaruhi mortalitas pasien COVID-19 dengan derajat berat. Akan tetapi pada pasien COVID-19 dengan derajat berat yang diberikan antikoagulan terbukti memiliki prognosis yang baik. Tingkat mortalitas pada pasien COVID-19 dengan derajat berat yang diberikan antikoagulan lebih rendah dibandingkan dengan pasien COVID-19 derajat berat yang tidak diberikan antikoagulan.⁷

Selain peningkatan nilai D-dimer pada pasien COVID-19 derajat berat juga ditemukan tanda klinis berupa pneumonia (demam, batuk, sesak nafas cepat,

frekuensi nafas >300x/menit, distress pernapasan berat, serta adanya SpO₂ <93% pada udara ruangan. Pasien dengan COVID-19 derajat berat dengan *acuterespiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis membutuhkan alat penunjang untuk bertahan seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopressor.⁹

Berdasarkan survey pendahuluan yang dilakukan peneliti di RSUD Dr.pirngadi Kota Medan jumlah data penderita COVID-19 secara keseluruhan pada periode januari-desember 2020 sebanyak 589 penderita, sedangkan pada periode januari-desember 2021 sebanyak 1218 penderita. Jika di khususnya COVID-19 derajat berat didapati jumlah keseluruhan pasien COVID-19 derajat berat adalah pada periode 2020 berjumlah 101 penderita sedangkan periode 2021 berjumlah 120 penderita. (Rekam Medik RSUD Dr.pirngadi medan).

Berdasarkan uraian diatas, dapat disimpulkan penulis mencoba untuk meneliti masalah mengenai seberapa besar hubungan nilai D-dimer terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 derajat berat/kritis di RSUD Dr.pirngadi kota medan.

METHOD

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan desain

cross-sectional untuk mengetahui hubungan nilai d-dimer dengan mortalitas pada pasien COVID-19 derajat berat. Data diambil dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis. Populasi dari penelitian ini yaitu Pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap dengan derajat berat di RSUD. Dr. pirngadi medan periode 2020-2021 serta sesuai kreteria inklusi.

HASIL

Table 1. Hasil Distribusi Frekuensi Variabel

Tabel Variabel		n	%
Derajat	Berat	70	100
	Normal/Meningkat	11	15.7
Mortalitas	Meningkat	59	84.3
	Exit	43	61.4
Total	Stabil	27	38.6
		70	100.0

Berdasarkan tabel diatas diperoleh informasi bahwa semua responden memiliki derajat berat yaitu sebanyak 70 responden dengan presentase 100. Sedangkan pada normal/tidak normal diperoleh informasi bahwa responden dengan kriteria normal sebanyak 11 responden (15.7%), dan responden dengan kriteria tidak normal sebanyak 59 responden (84.3%). Pada mortalitas diperoleh informasi bahwa 43 responden memiliki kriteria exit dengan presentase 61.4% dan 27 responden memiliki kriteria stabil dengan presentase 38.6%. Selain

menggunakan distribusi frekuensi, statistika deskriptif juga bisa menggunakan nilai mean, minimum, maksimum dan standar deviasi. Berikut merupakan hasil dari statistika deskriptif

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Nilai d-dimer	70	270	10000	2778.20	2797.243
Valid N (listwise)	70				

Berdasarkan tabel diatas diperoleh informasi bahwa nilai minimum sebesar 270, dan nilai maksimum sebesar 10000. Selain itu nilai mean sebesar 2778.20 dengan standar deviasi sebesar 2797.243, nilai standar deviasi lebih besar daripada mean artinya data pada d-dimer beragam.

Table 2. uji korelasi

Koefisien Korelasi	Keputusan
0.00-0.199	Sangat Rendah
0.20-0.399	Rendah
0.40-0.599	Sedang
0.60-0.799	Kuat
0.80-1	Sangat Kuat

Selain itu, pada korelasi juga terdapat nilai koefisien korelasi. Koefisien korelasi adalah pengukuran statistik

kovarian atau asosiasi antara dua variabel yang besarnya berkisar antara -1 s/d +1. Jika koefisien korelasi positif, maka kedua variabel memiliki hubungan searah, namun jika bernilai negatif maka kedua variabel memiliki hubungan terbalik. Berikut merupakan nilai dari koefisien korelasi.

Table 5. uji hipotesis

Hubungan	Sig.	Koefisien Korelasi
Nilai D-Dimer dengan Mortalitas	0.000	-0.522

Berdasarkan tabel diatas, diperoleh informasi bahwa pada hubungan Nilai D-Dimer dengan Mortalitas diperoleh nilai signifikansi sebesar 0.000 nilai tersebut < 0.05 maka H_0 ditolak dan H_1 diterima, yang artinya terdapat hubungan antara Nilai D-Dimer dengan Mortalitas. Pada angka koefisien korelasi sebesar 0.522, artinya tingkat keeratan hubungan (korelasi) antara variabel Nilai D-Dimer dengan Mortalitas adalah sebesar 0.522 atau masuk dalam kriteria sedang. Nilai korelasi negative, artinya semakin tinggi nilai d-dimer maka mortalitas akan semakin tinggi.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, data yang digunakan berasal dari 70 responden pasien terkonfirmasi COVID-19 derajat berat/kritis di RSUD. Dr. Pirngadi Medan. Jenis kelamin laki-laki memiliki jumlah responden lebih banyak dibandingkan responden perempuan yaitu sebanyak 44 responden atau 62,9% dari total sampel yang terkonfirmasi COVID-19. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wati *dkk*, 2021 yang menyatakan laki-laki memiliki peluang lebih besar untuk terkontaminasi COVID-19.

Pada laki-laki, enzim *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) lebih besar dibandingkan pada perempuan. Pada laki-laki, ekspresi ACE2 lebih *predominant* yang diduga menjadi penyebab prevalensi terinfeksi COVID-19 yang lebih tinggi dibandingkan perempuan. Kontribusi dari faktor lainnya seperti riwayat merokok dan tingkat keparahan dari komorbid juga dapat menjadi salah satu penyebab besarnya risiko terinfeksi COVID-19 pada laki-laki.^{10,11}

Perempuan merupakan dimorfisme seksual yaitu pembawa alel X heterozigot sehingga infeksi COVID-19 dan sejumlah gejala klinis lain dapat dinetralisir.¹² Kemudian penyebab lain perempuan memiliki risiko lebih rendah mengalami koagulopati adalah karena adanya

perbedaan mekanisme perlindungan intrinsik terhadap tromboemboli. Perempuan memiliki efek perlindungan terhadap pembentukan plak aterosklerotik karena terjadinya pensinyalan reseptor trombosit, komposisi membran, respons terhadap nutrisi (terutama asam lemak tak jenuh ganda dan flavonoid), agregasi, jumlah trombosit, serta pelepasan tromboksan A₂, prostasiklin, dan serotonin. Hal ini lah yang menyebabkan penurunan risiko koagulopati terkait COVID-19 pada perempuan.¹³

Selain hubungan dengan jenis kelamin, usia seseorang juga dapat menjadi faktor penyebab terinfeksi COVID-19 lebih tinggi. Mayoritas responden yang terkontaminasi COVID-19 pada penelitian ini berusia lebih dari 45 tahun. Jumlah responden tersebut adalah sebanyak 55 responden (78,6%) atau 3 kali lebih besar dibandingkan responden dengan usia 18-45 tahun.

Faktor umur seseorang yang lebih tua dikatakan berisiko lebih besar dibandingkan umur seseorang yang lebih muda. Hal ini disebabkan karena pada lansia lebih banyak menderita penyakit-penyakit komorbid seperti hipertensi. Ketika pasien terkonfirmasi COVID-19 juga memiliki penyakit komorbid, maka hal tersebut akan memperparah infeksi COVID-19 dan bisa berakibat fatal yang berujung pada kematian pasien.¹⁴

Seperti diketahui bahwa adanya penyakit komorbid menjadi salah satu faktor risiko terpapar COVID-19. Mitra (2021) menyatakan bahwa penyakit komorbid mempengaruhi tingkat keparahan dengan adanya koagulopati dan angka kematian pada penderita COVID-19.¹⁵ Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19, penyakit komorbid terbanyak yakni hipertensi, diabetes mellitus, dan cerebrovascular disease.¹⁶ Dengan penyakit komorbid tersebut, meningkatnya aktivitas plasmin dapat meningkatkan virulensi dan infektivitas virus SARS-CoV-2. Proses koagulasi akan memburuk ketika aktivitas plasmin memecah protein lonjakan. Penyakit komorbid seperti hipertensi dan diabetes mellitus memiliki korelasi yang sangat kuat dengan koagulopati.¹⁷

Angka mortalitas

Mortalitas dalam bentuk persentase dapat dilihat berdasarkan wilayah dimulai dari yang terkecil yaitu Kalimantan Utara (0,85%), Nusa Tenggara Timur (1,03%), Kepulauan Bangka Belitung (1,20%), Kalimantan Barat (1,21%), Maluku (1,22%), Sumatera utara (4,07) sedangkan persentase mortalitas akibat COVID19 secara nasional yaitu 3,38 %.²⁹ Seiring semakin meningkat angka mortalitas COVID19 hingga mencapai 2.809.991

jiwa di dunia, ada 5 negara dengan urutan kasus kematian terbanyak yaitu Amerika (563.206 jiwa), Brasil (314.268 jiwa) dan per tanggal 20 Mei 2020 prevalensi mortalitas dengan komorbid 83%, Meksiko (201.623), India (162,147).^{18,19}

Hubungan D-dimer dengan Mortalitas Pasien COVID-19

D-Dimer mempengaruhi mortalitas pasien COVID-19 dan memiliki keeratan tingkat sedang berdasarkan hasil analisis dalam penelitian ini. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa terjadinya peningkatan D-Dimer pada pasien COVID-19 dapat mengukur tingkat keparahan penyakit. Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa mayoritas pasien memiliki tingkat COVID-19 derajat berat dengan mortalitas terbanyak berada pada kategori exit. Menurut Ardiani *dkk* (2023) untuk memprediksi mortalitas pasien COVID-19 derajat berat, kadar D-Dimer >2.130.00 ng/mL memiliki sensitivitas 88,2% dan spesifitas 71,3%, serta kadar D-Dimer > 1000.00 ng/mL merupakan batas risiko kematian. didapati dari data satuan COVID-19 menyatakan bahwa Case Fatality Rate (CFR) di Indonesia adalah 2,7%. Angka kematian tertinggi terjadi pada kelompok usia >60 tahun. Studi kohort retrospektif di Jakarta menyatakan bahwa 92,7% pasien yang meninggal memiliki komorbiditas. Komorbiditas

yang paling sering ditemui pada pasien COVID-19 di Indonesia adalah hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit jantung. Studi lainnya yang melibatkan 4265 pasien di Indonesia menyatakan bahwa faktor yang berhubungan dengan mortalitas pasien COVID-19, di antaranya usia lanjut, riwayat hipertensi, penyakit jantung, penyakit ginjal kronik atau penyakit hati, diagnosis klinis pneumonia, gejala multipel (>3), dan jarak yang singkat antara onset gejala dengan admisi ke rumah sakit.^{20,21}

Selain itu, terjadinya peningkatan parameter inflamasi serta hiperkoagulasi juga merupakan manifestasi klinis lain. Jika tidak ditangani dengan baik, kedua kondisi tersebut akan mengakibatkan terjadinya badai sitokin pada penderita COVID-19. Hal tersebut akan mengakibatkan terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan komplikasi yang lain bahkan sepsi.²² Maka dari itu, nilai D-Dimer dapat digunakan sebagai salah satu parameter pengukuran untuk memperkirakan tingkat keparahan infeksi COVID-19.²³

Pada pasien COVID-19, ketika nilai D-Dimer pada protombin mengalami peningkatan maka hal tersebut dapat memperbesar risiko kematian, akan tetapi hal ini dapat ditanggulangi dengan penggunaan terapi antikoagulan.²⁴ Beberapa penelitian menyatakan bahwa

ada beberapa perawatan yang dapat dilakukan untuk menurunkan angka kematian pasien COVID-19, salah satunya dengan penggunaan heparin. Hasil penelitian oleh Russo, *dkk* (2020) menyebutkan bahwa penggunaan Fondaparinux lebih efektif dan lebih aman dibandingkan dengan Enoxaparin.²⁵

Pada pasien terkonfirmasi COVID-19, pemberian antikoagulan bermanfaat untuk memperbaiki prognosis sehingga dapat menurunkan angka mortalitas.²⁶

Meta-analisis menunjukkan bahwa peningkatan kadar D-dimer dapat menjadi penanda prognosis yang buruk pada pasien dengan coronavirus disease (COVID-19). Selama pandemi, stratifikasi risiko dalam triase diperlukan, dan D-dimer dapat menjadi salah satu indikator potensial dalam kasus pasien berisiko tinggi. Namun, hanya adanya D-dimer tinggi bukan alasan yang cukup untuk memulai pemberian antikoagulan terapeutik.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis yang telah dilakukan pada penelitian ini, kesimpulan yang dapat ditarik yakni:

- a. Peluang laki-laki menjadi pasien terkonfirmasi COVID-19 lebih besar dibandingkan perempuan. Pada penelitian ini hal itu terbukti dari lebih banyaknya jumlah pasien COVID-19

dengan jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan.

- b. Seseorang yang berusia lanjut (lansia) dalam penelitian ini yaitu lebih dari 45 tahun berpotensi terinfeksi COVID-19 lebih besar dibandingkan seseorang dengan usia dibawah 45 tahun.
- c. Terdapat hubungan antara nilai D-Dimer dengan mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan tingkat keamatan sedang. Yang artinya memiliki hubungan keamatan mortalitas dengan nilai D-dimer.

SARAN

Saran yang penulis dapat berikan yakni perlunya ada penelitian lebih lanjut berupa variabel atau parameter pengukuran lain yang diduga mempengaruhi nilai D-Dimer terhadap mortalitas COVID-19. Berdasarkan penelitian ini, variabel terduga lain yang dapat di analisis lebih lanjut yakni dosis pemberian antikoagulan dan penyakit komorbid pasien.

REFERENSI

1. Arianto D, Sutrisno A. Kajian Antisipasi Pelayanan Kapal dan Barang di Pelabuhan Pada Masa Pandemi Covid-19. *J Penelit Transp Laut*. 2021;22(2):97-110. doi:10.25104/transla.v22i2.1682
2. 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
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. Samsudin CM. *Tinjauan Pustaka COVID-19: Virologi, Patogenesis, Dan Manifestasi Klinis*. Vol 68.; 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ndteint.2014.07.001> <https://doi.org/10.1016/j.ndteint.2017.12.003> <http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2017.02.024>
5. Bu'ulolo E, Purba B. Algoritma Clustering Untuk Membentuk Cluster Zona Penyebaran Covid-19. *Digit Zo J Teknol Inf dan Komun*. 2021;12(1):59-67. doi:10.31849/digitalzone.v12i1.6572
6. Triastuti N, Husna A, Sanusi A, Racmawati Y, Wahyudi I. Kepuasan Masyarakat Kota Medan Terhadap Gugus Tugas Covid-19 Provinsi Sumatera Utara. *Semin Nas Multi Disiplin Ilmu Univ Asahan*. 2020;0(0):362-366. <http://jurnal.una.ac.id/index.php/semnasmu/article/view/1549>
7. Willim HA, Hardigaloe 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
8. Friska O, Tristina N SN. Clinical Pathology and Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik. *J Indones*. 2010;16(3):55-104.
<http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-IJCPML-12-3-08.pdf>
 9. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, et al. *Cedera Miokardium Pada Infeksi COVID-19*.; 2022.
 10. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e20. doi:10.1016/S2213-2600(20)30117-X
 11. Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, et al. COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2020;7:459. doi:10.3389/fmed.2020.00459
 12. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int J Mol Sci*. 2020;21(10).
doi:10.3390/ijms21103474
 13. Raza HA, Sen P, Bhatti OA, Gupta L. Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19. *Rheumatol Int*. 2021;41(8):1375-1386. doi:10.1007/s00296-021-04873-9
 14. Escalera-Antezana JP, Lizon-Ferrufino NF, Maldonado-Alanoca A, et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Bolivia: An analysis of the first 107 confirmed cases. *Le Infez Med*. 2020;28(2):238-242.
 15. Mitra S, Ling RR, Yang IX, et al. Severe COVID-19 and coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Acad Med Singapore*. 2021;50(4):325-335. doi:10.47102/annals-acadmedsg.2020420
 16. Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *Am J Infect Control*. 2021;49(2):238-246. doi:10.1016/j.ajic.2020.06.213
 17. Ikewaki N, Rao K-S, Archibold AD, et al. Coagulopathy associated with COVID-19 - Perspectives & Preventive strategies using a biological response modifier Glucan.

- Thromb J.* 2020;18:27.
doi:10.1186/s12959-020-00239-6
18. Masdalena, Muryanto I, Efendi AS, Yunita J, Gustina T. Faktor Risiko Komorbid Pada Kematian Covid-19 Di Rumah Sakit X Pekanbaru Tahun 2021. *J Kesehat Masy Mulawarman.* 2021;3(2):105-117.
https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/buletin/buletin-Situasi-Covid-19_opt.pdf
 19. dr.ellysa, M E. buletin-Situasi-Covid-19_opt.pdf. Published online 2020.
 20. Yao Y, Cao J, Wang Q, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J intensive care.* 2020;8:49. doi:10.1186/s40560-020-00466-z
 21. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-1120.
doi:10.1515/cclm-2020-0188
 22. Rapingah SR, Ruddin SW, Silaswati SS. Survival analysis of COVID-19 patients with comorbidities in Bekasi during 2020-2021. *JHeS (Journal Heal Stud.* 2022;6(1):1-8.
doi:10.31101/jhes.2254
 23. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15-27.
doi:10.1159/000512007
 24. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1691-1699.
doi:10.1055/s-0040-1720978
 25. Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, et al. Thromboprophylaxis With Fondaparinux vs. Enoxaparin in Hospitalized COVID-19 Patients: A Multicenter Italian Observational Study. *Front Med.* 2020;7:569567.
doi:10.3389/fmed.2020.569567
 26. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026.
doi:10.1111/jth.14810