

## **Profil Koagulasi Pasien COVID-19 yang Mendapat Terapi Antikoagulan di ICU**

### *Coagulation Profile of COVID-19 Patients that Received Anticoagulant Therapy in ICU*

Muhammad Yunus✉, Syamsul Hilal Salam, Haizah Nurdin, Syafruddin Gaus, Faisal Muchtar, Andi Adil, Muhammad Ramli Ahmad

Departemen Anestesiologi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

✉Korespondensi: [muhammadyunus198425@gmail.com](mailto:muhammadyunus198425@gmail.com)

#### **ABSTRACT**

**Background:** *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) involves several systems including cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, neurological, hematopoietic and immunity. Coagulation disorders in COVID-19 patients have been reported in several studies. In Indonesia, studies regarding coagulation profile critically-ill COVID-19 patients who received anticoagulant therapy has not been studied extensively, while the number of mortalities continues to increase.*

**Objective:** *To compare the coagulation profile of surviving and non-surviving COVID-19 patients who received anticoagulant therapy at the intensive care unit (ICU) Infection Center Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar.*

**Methods:** *A retrospective study design using medical record data of COVID-19 patients who received anticoagulant therapy at the ICU Infection Center Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar from March to November 2020. The data taken included identity, age, gender, and body mass index. The results of additional investigations included thrombocyte, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), international normalised ratio (INR) and D-dimer. The results of the examination were obtained from the data when the patient was admitted to the ICU before being given anticoagulants and 5-7 days after being given anticoagulants.*

**Results:** *From 106 subjects, 58 subjects survived and 48 subjects did not survive. In the non-surviving group, the mean D-dimer levels on the seventh day of ICU treatment were significantly increased and it was higher compared with the survival group. Comparison of mean PT, aPTT, INR, and platelets at the time of ICU admission and on the seventh day did not show statistically significant differences.*

**Conclusion:** *The coagulation profile of COVID-19 patients receiving anticoagulant therapy was comparable between the surviving and non-surviving groups except for better D-dimer levels in the surviving group.*

**Keywords:** *anticoagulant; coagulation; COVID-19; hematology; intensive care unit*

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) melibatkan banyak sistem termasuk kardiovaskular, pernapasan, gastrointestinal, neurologis, hematopoietik dan imun. Gangguan koagulasi pada pasien COVID-19 telah dilaporkan pada beberapa penelitian. Di Indonesia, penelitian mengenai profil koagulasi pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 yang bertahan hidup dan tidak bertahan hidup dan mendapat terapi antikoagulan masih belum diteliti secara luas, sementara jumlah penderita dan mortalitas terus bertambah.

**Tujuan:** Mengetahui perbandingan profil koagulasi pasien COVID-19 yang bertahan hidup dan yang tidak bertahan hidup yang mendapatkan terapi antikoagulan di *intensive care unit* (ICU) *Infection Centre* RS Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

**Metode:** Desain penelitian retrospektif menggunakan data rekam medis pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi antikoagulan di ICU *Infection Centre* RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai tanggal Maret hingga November 2020. Data yang diambil mencakup identitas, usia, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh. Hasil pemeriksaan penunjang mencakup trombosit, *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (APTT), *international normalised ratio* (INR) dan D-dimer. Hasil pemeriksaan didapatkan dari data saat pasien dirawat di ICU sebelum diberikan antikoagulan dan 5-7 hari sesudah pemberian antikoagulan.

**Hasil:** Dari 106 subjek, 58 subjek bertahan hidup dan 48 subjek tidak bertahan hidup. Pada kelompok tidak bertahan hidup, rerata kadar D-dimer di hari ketujuh perawatan ICU meningkat secara signifikan dan lebih tinggi dibandingkan kelompok bertahan hidup. Perbandingan rerata PT, aPTT, INR, dan trombosit saat masuk ICU dan pada hari ketujuh tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

**Kesimpulan:** Profil koagulasi pasien COVID-19 yang mendapat terapi antikoagulan sebanding antara kelompok yang bertahan hidup dan yang tidak bertahan hidup kecuali kadar D-dimer yang lebih baik pada kelompok yang bertahan hidup.

**Kata Kunci:** antikoagulan; COVID-19; hematologi; koagulasi; unit perawatan intensif

## PENDAHULUAN

Sindrom pernapasan akut berat coronavirus 2 (SARS-CoV-2) menyebabkan penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) dari Wuhan, Cina yang telah menjadi pandemi. Meskipun COVID-19 terutama bermanifestasi sebagai infeksi saluran pernapasan, data menunjukkan bahwa COVID-19 harus dianggap sebagai penyakit sistemik yang melibatkan banyak sistem termasuk kardiovaskular, pernapasan,

gastrointestinal, neurologis, hematopoietik dan imun.<sup>1</sup>

Tang dkk. melaporkan bahwa 71,4% pasien COVID-19 yang dirawat ICU yang tidak bertahan hidup memenuhi kriteria koagulasi intravaskular diseminata (DIC), sementara hanya 0,6% dari yang bertahan hidup mengalaminya.<sup>2,3</sup> Chen dkk. juga melaporkan “fungsi koagulasi” yang abnormal, termasuk peningkatan D-dimer pada 36 pasien (36%), penurunan

waktu protrombin (PT) pada 30 pasien (30%), atau peningkatan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT) pada 16 pasien (16%).<sup>4</sup>

Di Indonesia penelitian mengenai profil koagulasi pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 yang bertahan hidup dan tidak bertahan hidup dan mendapat terapi antikoagulan belum pernah dilakukan, sementara jumlah penderita dan mortalitas terus bertambah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan profil koagulasi pasien COVID-19 yang bertahan hidup dan yang tidak bertahan hidup yang mendapatkan terapi antikoagulan di *Intensive Care Unit (ICU) Infection Centre* RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## **METODE**

Penelitian ini menggunakan desain penelitian retrospektif menggunakan data rekam medis pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi antikoagulan di ICU *Infection Centre* RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai bulan Maret hingga November 2020. Data rekam medis yang memenuhi kriteria berupa: Pasien yang terinfeksi COVID-19 yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan *polymerase chain reaction (PCR)* dan mendapatkan terapi antikoagulan. Kriteria eksklusi adalah data rekam medis pasien yang sulit dibaca atau tidak dilakukan pemeriksaan yang lengkap, pasien mendapat terapi antikoagulan sebelumnya, pasien mendapat terapi plasma konvalesen,

pasien pasca operasi, usia dibawah 18 tahun, wanita hamil, pasien meninggal kurang dari 24 jam rawat inap, dan pasien pulang paksa atau pindah ke rumah sakit lain. Penelitian ini telah memenuhi persyaratan etik oleh Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor: 783/UN4.6.4.5.31/PP36/2020.

Penelitian dilakukan dengan mencatat data anamnesis pada rekam medis sehingga didapat data responden mencakup identitas, usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh. Hasil pemeriksaan penunjang pemeriksaan laboratorium pada rekam medis mencakup trombosit, PT, APTT, INR dan D-dimer. Hasil pemeriksaan didapatkan dari data saat pasien dirawat di ICU sebelum diberikan antikoagulan dan 5-7 hari sesudah pemberian antikoagulan.

Variabel numerik disajikan dengan rata-rata  $\pm$  standar deviasi, jika distribusi data normal, dan median jika distribusi data tidak normal. Variabel kategorik disajikan dengan frekuensi (persentase). Hubungan antara kelompok bertahan hidup dan tidak bertahan hidup dengan variabel numerik di analisis dengan uji t tidak berpasangan jika memenuhi syarat data berdistribusi normal. Jika data tidak memenuhi syarat, maka digunakan uji alternatif Mann-Whitney. Hubungan antara kelompok bertahan hidup dan tidak bertahan hidup dengan variabel kategorik (usia dan jenis kelamin) dianalisis dengan menggunakan uji Chi-

Square. Untuk interpretasi hasil menggunakan derajat kemaknaan  $p < 0,05$ . Data dianalisis dengan menggunakan SPSS 25 untuk Windows (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York: IBM Corp).

## HASIL

Pada penelitian ini, didapatkan sejumlah 106 subjek dengan data laboratorium yang lengkap. Dari total jumlah pasien tersebut, terdapat 58 subjek bertahan hidup dan 48 subjek tidak bertahan hidup. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada kelompok bertahan hidup, subjek laki-laki berjumlah 38 orang (65,5%) dan perempuan berjumlah 20 orang (34,5%). Sedangkan pada kelompok tidak bertahan hidup, laki-laki berjumlah 31 orang (64,6%) dan perempuan berjumlah 17 orang (35,4%). Perbandingan jenis kelamin antara kedua kelompok tidak signifikan secara statistik. Pada kelompok bertahan hidup, rerata umur subjek  $51,43 \pm 16,56$  tahun sedangkan pada kelompok tidak bertahan hidup rerata umur subjek  $59,77 \pm 15,53$  tahun. Terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara kedua kelompok, di mana pada kelompok bertahan hidup didapatkan rerata umur yang lebih rendah dibandingkan kelompok tidak bertahan hidup.

Rerata indeks massa tubuh (IMT) pada kelompok bertahan hidup sebesar  $23,56 \pm 2,79$  kg/m<sup>2</sup> sedangkan pada kelompok tidak bertahan hidup sebesar  $23,39 \pm$

$2,24$  kg/m<sup>2</sup>. Perbandingan rerata IMT tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Perbandingan faktor koagulasi dapat dilihat pada Tabel 2.

Pada kelompok bertahan hidup, rerata kadar D-dimer pada saat masuk ICU sebesar  $7,36 \pm 13,25$  ng/ml dan rerata kadar D-dimer pada hari ketujuh sebesar  $6,56 \pm 11,48$  ng/ml. Perbandingan antara rerata kadar D-dimer saat masuk ICU dan hari ketujuh tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Sedangkan pada kelompok tidak bertahan hidup, rerata kadar D-dimer pada saat masuk ICU sebesar  $9,69 \pm 14,82$  ng/ml dan rerata kadar D-dimer pada hari ketujuh sebesar  $15,6 \pm 18,8$  ng/ml. Perbandingan rerata D-dimer saat masuk ICU dan pada hari ketujuh ini menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik, di mana rerata kadar D-dimer di hari ketujuh perawatan ICU jauh lebih tinggi.

Ketika dibandingkan antara kelompok bertahan hidup dengan kelompok tidak bertahan hidup, perbandingan rerata kadar D-dimer saat masuk ICU tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Sedangkan perbandingan rerata D-dimer pada hari ketujuh menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik, di mana rerata kadar D-dimer kelompok tidak bertahan hidup jauh lebih tinggi dibandingkan kelompok bertahan hidup.

Rerata nilai PT pada saat masuk ICU sebesar  $12,33 \pm 7,3$  detik dan rerata nilai PT hari ketujuh sebesar  $11,84 \pm 1,92$

detik pada kelompok bertahan hidup. Perbandingan antara nilai PT saat masuk ICU dan hari ketujuh tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Sedangkan pada kelompok tidak bertahan hidup, rerata nilai PT pada saat masuk ICU sebesar  $14,65 \pm 16,91$  detik dan rerata nilai PT pada hari ketujuh sebesar  $12,36 \pm 2,21$  detik. Perbandingan rerata PT saat masuk ICU dan pada hari ketujuh ini tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

Ketika dibandingkan antara kelompok bertahan hidup dengan kelompok tidak bertahan hidup, perbandingan rerata PT saat masuk ICU tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Perbandingan rerata PT pada hari ketujuh juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

Pada kelompok bertahan hidup, rerata nilai aPTT pada saat masuk ICU sebesar  $26,48 \pm 6,53$  detik dan rerata nilai aPTT hari ketujuh sebesar  $27,66 \pm 5,6$  detik. Perbandingan antara nilai aPTT saat masuk ICU dan hari ketujuh tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Sedangkan pada kelompok tidak bertahan hidup, rerata nilai aPTT pada saat masuk ICU sebesar  $26,18 \pm 4,77$  detik dan rerata nilai aPTT pada hari ketujuh sebesar  $28,08 \pm 6,57$  detik. Perbandingan rerata aPTT saat masuk ICU dan pada hari ketujuh ini tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

Perbandingan rerata aPTT antara kelompok bertahan hidup dengan kelompok tidak bertahan hidup tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Perbandingan rerata aPTT pada hari ketujuh antara kedua kelompok juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

Rerata nilai INR saat masuk ICU pada kelompok bertahan hidup sebesar  $1,5 \pm 3,02$  dan pada hari ketujuh sebesar  $1,15 \pm 0,21$ . Perbandingan antara hari pertama dan ketujuh ini tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

Rerata nilai INR saat masuk ICU pada kelompok tidak bertahan hidup sebesar  $1,20 \pm 0,37$  dan pada hari ketujuh sebesar  $2,09 \pm 6,22$ . Rerata nilai INR pada hari ketujuh lebih tinggi daripada saat masuk ICU, meskipun tidak bermakna secara statistik.

Rerata nilai INR saat masuk ICU lebih tinggi pada kelompok bertahan hidup sedangkan rerata nilai INR pada hari ketujuh lebih tinggi pada kelompok tidak bertahan hidup, tetapi analisis statistik tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

Pada kelompok bertahan hidup rerata kadar trombosit pada saat masuk ICU sebesar  $273.690 \pm 127.200/\text{mm}^3$  dan pada hari ketujuh sebesar  $322.210 \pm 158.440/\text{mm}^3$ . Perbandingan kadar hari pertama dan ketujuh tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara

statistik. Pada kelompok tidak bertahan hidup, rerata kadar trombosit  $240.580 \pm 100.680/\text{mm}^3$  dan pada hari ketujuh sebesar  $262.000 \pm 129.510/\text{mm}^3$ . Perbandingan hari pertama dan ketujuh pada kelompok tidak bertahan hidup ini juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

Ketika dibandingkan antara kelompok bertahan hidup dan tidak bertahan hidup, rerata kadar trombosit hari pertama masuk ICU dan rerata kadar trombosit pada hari ketujuh juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

#### **PEMBAHASAN**

Pada pasien yang didiagnosa COVID-19, peningkatan D-dimer saat admisi adalah hal umum dan dikaitkan dengan peningkatan beratnya penyakit dan mortalitas. D-dimer adalah satu fragmen yang dihasilkan ketika plasmin membelah fibrin untuk memecah bekuan darah.<sup>5</sup> Peningkatan D-dimer dilaporkan sebagai salah satu temuan laboratorium yang paling umum dicatatkan pada pasien COVID-19 yang membutuhkan rawat inap. Guan dkk. menganalisa 1099 pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dari 550 rumah sakit di China, dan menemukan pasien yang tidak bertahan hidup memiliki D-dimer yang signifikan lebih tinggi dibanding yang bertahan hidup. Tang dkk. juga mengamati koagulasi yang abnormal, khususnya D-dimer yang meningkat pada pasien dengan COVID-19 yang tidak bertahan hidup. Zhang dkk. melaporkan bahwa D-

dimer lebih dari  $2 \mu\text{g}/\text{ml}$  saat admisi adalah prediktor independen dari kematian di rumah sakit untuk pasien dengan COVID-19.<sup>3,6,7</sup>

Peningkatan D-dimer menunjukkan status hiperkoagulasi pada pasien COVID-19 yang dapat disebabkan oleh beberapa hal. Pertama, infeksi virus biasanya disertai oleh respons pro-inflamasi yang agresif dan kontrol respons anti-inflamasi yang tidak memadai. Keadaan ini dapat menginduksi disfungsi sel-sel endotel yang menyebabkan pembentukan trombin berlebihan. Kedua, hipoksia yang didapatkan pada COVID-19 dapat merangsang trombosis, tidak hanya melalui peningkatan viskositas darah, tetapi juga jalur sinyal yang tergantung pada faktor transkripsi yang dapat diinduksi oleh hipoksia. Ketiga, pasien rawat inap, terutama pasien berat dengan COVID-19, lebih cenderung berusia lanjut, memiliki penyakit komorbid, tirah baring lama, dan terapi invasif, yang kesemuanya merupakan faktor risiko hiperkoagulasi atau trombosis. Keempat, beberapa pasien dapat mengalami koagulopati yang diinduksi sepsis atau bahkan koagulasi intravaskuler diseminata.<sup>7-15</sup>

Fungsi koagulasi abnormal, termasuk peningkatan D-dimer terbukti terlibat dalam perkembangan penyakit COVID-19. D-dimer umumnya digunakan pada praktek klinis untuk menyingkirkan diagnosa trombosis vena dalam atau emboli paru, dan peningkatan D-dimer

mengindikasikan peningkatan risiko pembekuan darah abnormal. Kadar D-dimer pada pasien dengan COVID-19 yang dirawat di ICU dilaporkan meningkat signifikan. Perhatian klinis terhadap risiko tromboemboli harus diberikan pada pasien dengan COVID-19 yang berat, yang sering kali tirah baring dan dengan fungsi koagulasi yang abnormal. Perburukan cepat yang diamati pada kasus dengan peningkatan D-dimer signifikan selama perkembangan penyakit. Dalam hal ini, emboli paru setelah pelepasan trombosis vena dalam harus segera diwaspadai, khususnya ketika pasien dengan manifestasi klinis seperti penurunan tekanan darah yang cepat, perburukan oksigenasi yang mendadak, dan distress pernapasan.<sup>4,16-18</sup>

Sebagai tambahan pada trombosis dan emboli paru, D-dimer mungkin sebuah manifestasi dari infeksi virus yang berat. Infeksi virus dapat berkembang menjadi sepsis dan memicu disfungsi koagulasi, yang umum terjadi pada perkembangan penyakit yang serius. Selain itu, peningkatan D-dimer mungkin suatu manifestasi tidak langsung dari reaksi inflamasi, sitokin inflamasi dapat menyebabkan ketidakseimbangan koagulasi dan fibrinolisis di alveoli, yang dapat mengaktifkan sistem fibrinolisis, dan kemudian meningkatkan kadar D-dimer. Kadar D-dimer yang tidak normal juga dihubungkan dengan mortalitas 28 hari pada pasien dengan COVID-19, dan terapi heparin berat molekul rendah mungkin bermanfaat

terhadap pasien COVID-19 dengan peningkatan D-dimer yang jelas (lebih dari 3 µg/ml) dengan penurunan angka kematian.<sup>11,17,19</sup>

Sebagai salah satu parameter penting, PT digunakan secara luas untuk menilai fungsi koagulasi di klinik. Beberapa penelitian telah menyelidiki perubahan PT pada pasien dengan COVID-19.<sup>20</sup>

Pada penelitian Chen dkk., melaporkan bahwa PT tidak berbeda signifikan pada kasus berat dan kasus sedang dengan COVID-19. Han dkk. juga melaporkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan PT antara pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan penyakit yang berbeda dibandingkan dengan kelompok kontrol yang sehat. Temuan ini berbeda dengan penelitian Tang dkk. dan Zhou dkk. melaporkan kelompok yang tidak bertahan hidup memiliki kadar PT yang lebih tinggi dibanding kelompok bertahan hidup.<sup>21,22</sup>

Wang dkk. melaporkan mengenai pemanjangan PT saat masuk rumah sakit yang memprediksi luaran yang buruk pada pasien COVID-19, didapatkan bahwa gangguan koagulasi secara signifikan lebih sering pada pasien COVID-19 yang meninggal dibandingkan dengan yang bertahan hidup. Pasien dengan pemanjangan PT saat masuk rumah sakit harus diterapi dengan hati-hati karena mereka dihadapkan dengan risiko kematian yang jauh lebih tinggi. Begitu pula temuan oleh Baranovskii dkk., bahwa kadar C-

*reactive protein* (CRP) dan PT pada saat masuk rumah sakit pada pasien COVID-19 digunakan sebagai penanda prognostik awal pneumonia berat yang memerlukan transfer ke ICU.<sup>23,24</sup>

Pada penelitian oleh Long dkk., didapatkan bahwa hiperkoagulasi kemungkinan besar terjadi pada pasien COVID-19 stadium dini. Hiperkoagulasi sangat berhubungan dengan progresi penyakit dan luaran klinis. Oleh karena itu, indikator koagulasi seperti D-dimer dan PT harus dipantau sesegera mungkin untuk mendeteksi komplikasi trombotik. Sangat penting untuk melakukan terapi preventif untuk mengurangi risiko tromboemboli dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) sekunder akibat gangguan, yang dengan demikian mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien yang terinfeksi COVID-19. Pada penelitian Tang dkk., perbandingan antara kelompok bertahan hidup dengan tidak bertahan hidup menunjukkan perbedaan yang signifikan pada PT, trombosit, dan D-dimer. Pada kelompok bertahan hidup, PT, trombosit, dan D-dimer jauh lebih rendah dibandingkan kelompok tidak bertahan hidup.<sup>3,25</sup>

PT adalah suatu ukuran integritas jalur ekstrinsik dan jalur umum kaskade koagulasi yang terdiri dari faktor jaringan dan faktor VII, II, V, X dan fibrinogen. Peningkatan PT/INR pada penyakit infeksi umumnya disertai dengan tingkat faktor VII, IX dan X yang rendah. Hal ini dihubungkan dengan

risiko perdarahan dan berkaitan dengan trombotik pada pasien dengan penyakit infeksi. PT dapat menjadi indikator sensitif dan relatif awal untuk disfungsi koagulasi sistemik pada penyakit infeksi. aPTT seringkali meningkat pada DIC, terutama pada derajat berat. aPTT saja bukan merupakan prediktor independen dan tidak dimasukkan dalam kriteria ISTH untuk mendiagnosis DIC. Tidak seperti sepsis konvensional, aPTT seringkali normal pada pasien dengan infeksi COVID-19 dan hanya 6 pasien yang mengalami pemanjangan aPTT. Rata-rata durasi aPTT tampaknya sama pada pasien COVID yang kritis dan yang tidak kritis, tanpa korelasi yang signifikan dengan derajat keparahan penyakit atau mortalitas. Oleh karena itu, aPTT tampaknya bukan merupakan indikator progresi penyakit pada COVID-19.<sup>26</sup>

Pada penelitian Guclu dkk. melaporkan bahwa trombositopenia lebih cenderung terjadi pada kelompok yang tidak bertahan hidup dibanding yang bertahan hidup, tetapi tidak ditemukan adanya hubungan antara jumlah trombosit dengan beratnya penyakit dan mortalitas. Tang dkk. menemukan bahwa jumlah trombosit berkorelasi negatif dengan mortalitas 28 hari. Sedangkan pada penelitian oleh Wool dan Miller menunjukkan bahwa koagulopati COVID-19 menunjukkan kombinasi konsumsi trombosit paru terlokalisasi, DIC derajat rendah, dan mikroangiopati trombotik.<sup>3,27,28</sup>



Ada beberapa bukti yang bertentangan tentang apakah trombositopenia bisa digunakan sebagai biomarker klinis untuk COVID-19 dan jika ya, apakah bisa dikaitkan dengan mortalitas. Sebuah meta analisis dari sembilan studi, total 1779 pasien dengan COVID-19, menemukan jumlah trombosit secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan COVID-19 yang berat, dan jumlah trombosit yang rendah dikaitkan dengan mortalitas.<sup>29</sup>

Infeksi virus dapat berhubungan dengan trombositopenia dikarenakan berbagai penyebab. Trombosit dapat diaktivasi oleh kompleks antigen-antibodi virus atau respons inflamasi host. Trombosit teraktivasi lebih banyak yang dibersihkan dari sirkulasi oleh sistem retikulo endotelial. Virus juga dapat berinteraksi dengan megakariosit dan mengurangi sintesis trombosit. Trombosis dapat memainkan peran penting dalam sinyal inflamasi sebagaimana respons infeksi. Dengan menggabungkan fungsi trombosit dan rekrutmen imun, trombosit dapat membantu fokus hemostasis dan respons imun melawan potensi agen infeksius untuk mencegah invasi mikroba. Beberapa mekanisme trombositopenia yang berhubungan dengan COVID-19 telah dikemukakan. Mekanisme ini dapat murni konsumtif, terutama berhubungan dengan kerusakan endotel dan pembentukan agregasi trombosit di paru, tetapi supresi sumsum tulang dan klirens imun juga merupakan penyebab yang mungkin.<sup>25</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, jumlah subjek yang dimasukkan ke dalam penelitian terbatas dikarenakan sejumlah pasien tidak memiliki rekam pemeriksaan laboratorium yang lengkap. Kedua, heterogenitas pasien-pasien yang dirawat di ICU *Infection Center* RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar menyebabkan banyaknya bias yang dapat mengaburkan hasil penelitian dan metode retrospektif menyebabkan bias tersebut tidak dapat dihindari. Ketiga, adanya perbedaan jarak waktu antara onset penyakit dengan waktu admisi di ICU, yang mungkin mempengaruhi kadar D-dimer saat admisi di ICU.

Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah subjek yang lebih besar pada beberapa tempat (multisenter) untuk menilai hubungan koagulasi dengan mortalitas pada pasien COVID-19, serta penelitian dengan desain penelitian kohort prospektif untuk menilai hubungan parameter koagulasi dengan mortalitas pada pasien COVID-19.

#### **KESIMPULAN**

Profil koagulasi pasien COVID-19 yang mendapat terapi antikoagulan sebanding antara kelompok yang bertahan hidup dan yang tidak bertahan hidup kecuali kadar D-dimer yang lebih baik pada kelompok yang bertahan hidup.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020;95:834-847.
2. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, et al. High risk of trombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infections: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6): 1089-1098.
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-847.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395:507–513.
5. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J. Int. Care*. 2020;8:49
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
7. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Lu X, et al. D-dimer level on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1324-1329
8. Wong JP, Visnawathan S, Wang M, Sun LQ, Clark GC, D’Elia RV. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia. *Future Med Chem*. 2017;9:169-178.
9. Levi M, van der poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017;149:38-44.
10. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of trombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019;181:77-83.
11. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1094-1099.
12. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern Med J*. 2007;37:607-613.
13. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the padua prediction score. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2450-57.
14. Hess K, Grant PJ. Inflammation and Trombosis in diabetes. *Thromb Haemost*. 2011;105:s43-54 .
15. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der poll T, Levy M. Diagnosis and management of

- sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1989-94.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
  17. Yu H, Qin C, Chen M, Wang W, Tian D. D-dimer level associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res.* 2020;195:219-25.
  18. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Climent JL, Gomez E, et al. Plasm D-dimer levels correlate with outcomes in patients with community acquired pneumonia. *Chest J.* 2004;126:1087-92.
  19. Li XY, Du B, Wang YS, Kang HYJ, Wang F, et al. The keypoints in treatment of the critical coronavirus disease 2019 patient. *Chinese J TB resp dis.* 2020;43(4):277-81
  20. Luo HC, You CY, Lu SW, Fu YQ. Characteristic of coagulation alteration in patients with COVID-19. *Ann Hematol.* 2021;100:45-52.
  21. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9.
  22. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7): 1116-20.
  23. Wang L, He WB, Yu XM, Hu DL, Jiang H. Prolonged prothrombin time at admission predicts poor clinical outcome in COVID-19 patients. *World J Clin Cases.* 2020;8(19):4370-9 .
  24. Baranovskii DS, Klabukov ID, Krasilnikova OA, Nikogosov DA, Polekhiva NV, et al. Prolonged prothrombin time as an early prognostic indicator of severe acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19 related pneumonia. *CMRO J.* 2021;37(1):21-25
  25. Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, et al. D-dimer and prothrombin time are the significant indicators of severe COVID-19 and poor prognosis. *Biomed Res Int.* 2020:1-10.
  26. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood rev.* 2020:1-11.
  27. Guclu E, Kocayigit H, Okan HD, Erkorkmaz U, Yurumez Y, et al. Effect of COVID-19 on platelet count and its indices. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2020;66(8):1122-1127.
  28. Wool GD, Miller JL, The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. *Pathobiology.* 2020;88(1):15-27.
  29. Amgalan A, Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets.* 2020;32(6):740-5.

**Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian

| Variabel                   | Bertahan Hidup (n = 58) | Tidak Bertahan Hidup (n = 48) | Nilai p |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------|
| Jenis Kelamin <sup>a</sup> |                         |                               |         |
| Laki-laki                  | 38 (65,5)               | 31 (64,6)                     | 1,000   |
| Perempuan                  | 20 (34,5)               | 17 (35,4)                     |         |
| Umur <sup>b</sup>          | 51,43 ± 16,56           | 59,77 ± 15,53                 | 0,013*  |
| IMT <sup>b</sup>           | 23,56 ± 2,79            | 23,39 ± 2,24                  | 0,919   |

<sup>a</sup>Data disajikan dengan n (%), diuji dengan uji Chi-square. <sup>b</sup>Data disajikan dengan mean±SD, diuji dengan uji Mann-whitney. \**p* < 0,05 dinyatakan bermakna secara statistik.

**Tabel 2.** Perbandingan faktor koagulasi

| Variabel                     | Bertahan hidup (n = 58) |       | Tidak bertahan hidup (n = 48) |        | Nilai p |
|------------------------------|-------------------------|-------|-------------------------------|--------|---------|
| D-dimer H-0 <sup>b,c</sup>   | 7,36 ± 13,25            | 0,238 | 9,69 ± 14,82                  | 0,009* | 0,460   |
| D-dimer H-7                  | 6,56 ± 11,48            |       | 15,6 ± 18,8                   |        | 0,000*  |
| PT H-0 <sup>b,c</sup>        | 12,33 ± 7,3             | 0,053 | 14,65 ± 16,91                 | 0,455  | 0,214   |
| PT H-7 <sup>b,c</sup>        | 11,84 ± 1,92            |       | 12,36 ± 2,21                  |        | 0,083   |
| aPTT H-0 <sup>b,c</sup>      | 26,48 ± 6,53            | 0,253 | 26,18 ± 4,77                  | 0,095  | 0,461   |
| aPTT H-7                     | 27,66 ± 5,6             |       | 28,08 ± 6,57                  |        | 0,283   |
| INR H-0 <sup>b,c</sup>       | 1,5 ± 3,02              | 0,05  | 1,20 ± 0,37                   | 0,101  | 0,166   |
| INR H-7                      | 1,15 ± 0,21             |       | 2,09 ± 6,22                   |        | 0,065   |
| Trombosit H-0 <sup>b,c</sup> | 273,69 ± 127,2          | 0,052 | 240,58 ± 100,68               | 0,270  | 0,166   |
| Trombosit H-7                | 322,21 ± 158,44         |       | 262 ± 129,51                  |        | 0,074   |

<sup>b</sup>Data disajikan dengan mean±SD, diuji dengan uji Mann-whitney. <sup>c</sup>Data diuji dengan uji Wilcoxon. \**p* < 0,05 dinyatakan bermakna secara statistik.