

# Hubungan Hiperkoagulasi Dengan Kematian Pada Pasien Rawat Inap Terkonfirmasi Corona Virus Disease-19 (COVID-19)

Muhammad Fachri,\* Faidah Farihatul Fajriyah\*\*

\*Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta, Indonesia

\*\*Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta, Indonesia

## Abstrak

**Pendahuluan:** Manifestasi klinis COVID-19 bervariasi mulai dari asimtomatik hingga simtomatik. Pasien COVID-19 dengan gejala berat sering mengalami gangguan koagulasi yang serupa dengan koagulopati sistemik. Hal ini berhubungan dengan peningkatan mortalitas yang signifikan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan hiperkoagulasi dengan kematian pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19.

**Metode:** Penelitian ini bersifat observasional analitik, pendekatan kuantitatif dengan desain penelitian cross sectional. Cara pengambilan data sekunder berasal dari data rekam medis pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Jakarta (RSIJ) Sukapura, secara total sampling.

**Hasil:** Terdapat 625 subjek penelitian. Subjek paling banyak adalah perempuan sebesar (52,3 %) pada usia 50-59 tahun sebanyak (26,6 %). Status pasien yang hidup sebanyak (98,9%). Nilai D-dimer cenderung meningkat, nilai prothrombin time (PT) normal, dan nilai activated partial thromboplastin clotting time (APTT) normal. Case Fatality Rate (CFR) didapatkan rendah pada subjek sebesar 0.0112 % (CFR < 4,35% = CFR rendah).

**Kesimpulan:** Terdapat CFR yang rendah pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 di RSIJ Sukapura. Hasil pemeriksaan pada parameter agen koagulan berdasarkan status pasien pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 di RSIJ Sukapura, pada parameter D-dimer dan APTT tidak terdapat hubungan yang signifikan, sedangkan pada parameter PT terdapat hubungan yang signifikan.

**Kata Kunci:** Hiperkoagulasi, COVID-19, Kematian, Case Fatality Rate (CFR)

### **The Relationship Of Hypercoagulation And Mortality In Hospitalized Confirmed Patients Corona Virus Disease-19 (Covid-19)**

Muhammad Fachri,\* Faidah Farihatul Fajriyah\*\*

\*Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Health, Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta, Indonesia

\*\*Faculty of Medicine and Health, Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta, Indonesia

#### **Abstract**

**Introduction:** The clinical manifestations of COVID-19 vary from asymptomatic to symptomatic. COVID-19 patients with severe symptoms often have coagulation disorders similar to systemic coagulopathy. This is associated with a significant increase in mortality. The purpose of this study was to determine the relationship between hypercoagulation and death in hospitalized patients with confirmed COVID-19.

**Method:** This research is an analytic observational, quantitative approach with a cross sectional research design. The method of collecting secondary data comes from medical record data on inpatients who have confirmed COVID-19 at the Islamic Hospital in Jakarta Sukapura, by total sampling.

**Result:** There are 625 research subjects. Most of the subjects were women (52.3%) at the age of 50-59 years (26.6%). The status of living patients was (98.9 %). The value of D dimer tends to increase, the value of PT is normal, and the value of APTT is normal. The Case Fatality Rate (CFR) in the subject was 0.0112% (CFR < 4.35% = low CFR).

**Conclusion:** There is a low CFR in hospitalized patients with confirmed COVID-19 at RSIJ Sukapura. The results of the examination on the parameters of coagulant agents based on patient status in hospitalized patients who were confirmed to be COVID-19 at RSIJ Sukapura, on the D-dimer and APTT parameters there was no significant relationship, while on the PT parameter there was a significant relationship.

**Keywords:** Hypercoagulation, COVID-19, Death, Case Fatality Rate (CFR)

## **Pendahuluan**

Berdasarkan *World Health Organization* (WHO), COVID-19 adalah penyakit infeksius yang disebabkan oleh Coronavirus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia.<sup>1,2</sup> Perokok adalah salah satu faktor risiko dari infeksi COVID 19. Selain itu, pasien yang memiliki komorbid seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular memiliki peningkatan jumlah reseptor *angiotensin convertase enzyme-2* (ACE2) yang berisiko tinggi untuk terinfeksi COVID-19.<sup>1</sup>

Patofisiologi COVID-19 berhubungan dengan fungsi Protein Non-Struktural dan Struktural. *Non-structural protein* (NSP) dapat menghalangi respons imun bawaan inang. Di antara fungsi protein struktural, selubung mempunyai peran penting dalam patogenitas virus karena ia mendukung perakitan dan pelepasan virus. Adanya infeksi virus yang menyebabkan terjadinya reaksi yang secara keseluruhan disebut 'badai sitokin'

dan berakibat pada kerusakan jaringan luas. Kondisi tersebut pun disertai dengan terjadinya gangguan koagulasi.<sup>3</sup>

Rata-rata masa inkubasi adalah empat hari dengan rentang waktu 2-7 hari. Periode ini bergantung pada usia dan status imunitas tiap individu. Rata - rata usia pasien adalah 47 tahun dengan rentang usia 35-58 tahun. Gejalanya bervariasi mulai dari asimtomatik hingga simtomatik berupa demam, kelelahan atau myalgia, hingga batuk kering.<sup>1</sup>

Komplikasi yang sering ditemukan adalah pada organ jantung dan paru yang dapat memburuk hingga menyebabkan kematian. Penderita COVID-19 yang mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) mencapai 41.8%, disebabkan oleh terjadinya kerusakan sel alveolar yang memiliki banyak reseptor ACE2. Selain ARDS, pasien juga dapat mengalami *myocardial injury*. Mekanisme terjadinya badai sitokin yang terjadi pada infeksi COVID-19 menjadi penyebab langsung terjadinya *myocardial injury* dan gangguan koagulasi.<sup>2</sup>

Hiperkoagulasi merupakan gangguan koagulasi darah, yaitu pergeseran keseimbangan hemostatik akibat adanya peningkatan faktor prokoagulan. Hal ini cenderung akan menyebabkan trombus.<sup>4</sup> Proses koagulasi dipengaruhi oleh faktor inhibisi yang menjaga status pembekuan menjadi trombus. Hemostasis dapat terganggu apabila aktivitas prokoagulan meningkat atau penghambat koagulan menurun. Pada tahun 1980, proses trombosis telah diperkenalkan melalui mekanisme *trias Virchow*. *Trias Virchow* merupakan proses patofisiologi yang membahas kerusakan endotel, stasis aliran darah, dan aktivitas pro koagulan yang menjadi dasar terjadinya proses trombosis. Penilaian faktor koagulasi tersebut dapat dilakukan dengan menggunakan tes ELISA.<sup>5,6</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan hiperkoagulasi dengan kematian pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19.

## Metode

Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan data sekunder, yaitu berasal dari rekam medis pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Jakarta Sukapura periode Agustus 2020 – Agustus 2021. Data yang dikumpulkan meliputi hasil pemeriksaan nilai D-dimer, aPTT, PTT, fibrinogen saat pasien masuk perawatan dan angka mortalitas akibat COVID-19. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 di RSII Sukapura. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah menggunakan rumus total sampling, yaitu penentuan sampel dengan cara mengambil seluruh anggota populasi sebagai sampel dan harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 yang sesuai dengan periode peneliti yaitu Agustus 2020 – Agustus 2021, sedangkan kriteria eksklusinya adalah pasien rawat inap COVID-19 yang tidak memiliki data hiperkoagulasi. Analisis univariat dengan menggunakan table gambaran pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 seperti usia, jenis kelamin, D-dimer, aPTT, PTT, fibrinogen, dan mortalitas akibat COVID-19. Analisis bivariat dengan menggunakan uji statistik Chi-Square (X<sup>2</sup>). Perhitungan CFR dilakukan dengan menggunakan rumus CFR (Pusat data dan Informasi Kementerian kesehatan. (2021). Analisis *Recovery Rate* (Kementerian Kesehatan RI) :

$$CFR \text{ (in\%)} = \frac{\text{number of death from disease}}{\text{number of confirmed cases of disease}} \times 100$$

*Number of death from disease* : Jumlah kematian akibat penyakit

*Number of confirmed cases of disease* : Jumlah kasus penyakit terkonfirmasi

Semua perhitungan menggunakan IBM SPSS Statistics versi 26 (IBM Corporation). Penelitian ini telah diajukan ke Komite Etik Fakultas Kedokteran dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta, Indonesia (No.176/PE/KE/FKKUMJ/X/2021) dan ke Komite Etik dan Penelitian RS Islam Jakarta Sukapura, Jakarta, Indonesia (No. 004/KOMET/11/2001) untuk persetujuan kaji etik.

## Hasil

Tabel 1 memperlihatkan bahwa dari 625 sampel pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 di RSII Sukapura dan menunjukkan pasien terbanyak pada kelompok usia 50-59 tahun sebanyak 166 pasien (26.6%), sedangkan pasien paling sedikit pada kelompok usia >70 tahun sebanyak 28 pasien (4,5%). Prevalensi pasien perempuan jauh lebih tinggi dibandingkan laki-laki, yaitu dengan jumlah perempuan sebanyak 327 pasien (52,3%) dan laki-laki sebanyak 298 pasien (47,7%). Pasien hidup memiliki prevalensi jauh lebih tinggi dibandingkan meninggal, yaitu dengan jumlah hidup sebanyak 618 pasien (98,9%) dan meninggal sebanyak 7 pasien (1,1%). Terdapat peningkatan nilai D-dimer pada 371 pasien (59,4%).

Pada Tabel 2 diperlihatkan bahwa dari 625 sampel pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 di RSII Sukapura pada periode agustus 2020 – agustus 2021 menunjukkan nilai D-dimer lebih banyak meningkat dibandingkan dengan nilai D-dimer normal dan D-dimer menurun, yaitu sebanyak 367 pasien, namun tidak berbeda bermakna secara statistik (nilai p = 0,987). Namun, terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai PT dengan jumlah pasien dengan PT yang normal lebih banyak dibandingkan dengan nilai PT yang menurun ataupun meningkat, yaitu sebanyak 593 pasien. Diketahui nilai P value = 0,004 (P<α) yang artinya terdapat hubungan yang signifikan antara nilai PT dengan status pasien. Nilai APTT normal lebih banyak dibandingkan dengan nilai aPTT menurun dan aPTT meningkat, yaitu sebanyak 366 pasien. Nilai P value = 0,842 (P>α) yang artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara nilai

**Tabel 1. Karakteristik Dasar Pasien Rawat Inap Yang Terkonfirmasi COVID-19 di RSIJ Sukapura Periode Agustus 2020 – Agustus 2021**

Kriteria	Jumlah Pasien	
	N	%
<b>Usia</b>		
<30	93	14,9
30-39	112	17,9
40-49	156	25,0
50-59	166	26,6
60-69	70	11,2
>70	28	4,5
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki – laki	298	47,7
Perempuan	327	52,3
<b>Status Pasien</b>		
Hidup	618	98,9
Meninggal	7	1,1
<b>Nilai D-dimer</b>		
Menurun	1	2
Normal	253	40,5
Meningkat	371	59,4
<b>Nilai PT</b>		
Menurun	7	1,1
Normal	599	95,8
Meningkat	19	3,0
<b>Nilai aPTT</b>		
Menurun	231	37,0
Normal	370	59,2
Meningkat	24	3,8
<b>Jumlah</b>	625	100,0

aPTT dengan status pasien.

Berdasarkan distribusi status pasien, didapatkan bahwa pasien yang hidup memiliki prevalensi jauh lebih tinggi dibandingkan pasien yang meninggal, yaitu dengan jumlah pasien hidup sebanyak 618 pasien (98,9%) dan pasien meninggal sebanyak 7 pasien (1,1%). Dengan demikian, data kondisi fatalitas dari COVID-19 dapat dinilai dari rumus hitung crude fatality rate yang disertakan di bawah ini.

Rumus *Crude fatality rate* (CFR) :

$$\text{CFR (in\%)} = \frac{\text{number of death from disease}}{\text{number of confirmed cases of disease}} \times 100$$

$$\text{CFR (in\%)} = \frac{7}{625} \times 100 = 0.0112 \%$$

## Diskusi

Pada penelitian yang dilakukan di RSIJ Sukapura, ditemukan bahwa pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 terbanyak dalam kelompok usia 50-59 tahun sebanyak 166 pasien (26.6%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian di Ethiopia yaitu pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 terbanyak pada kelompok umur 50-59 tahun.<sup>7</sup> Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian di *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020 China* menunjukkan bahwa dari 81 pasien *venous thromboembolism* (VTE) dengan COVID-19, usia termuda adalah 39 tahun dan tertua adalah 70 tahun.<sup>8</sup> Penelitian di *Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China* menunjukkan bahwa dari 183 pasien *Novel Coronavirus Pneumonia* (NCP) dengan koagulasi, usia pasien termuda adalah 14 tahun dan yang tertua adalah 94 tahun; sehingga, karakteristik pasien pada studi tersebut sesuai dengan studi ini.<sup>9</sup>

Pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 di RSIJ Sukapura mayoritas perempuan memiliki prevalensi jauh lebih tinggi dibandingkan laki-laki, yaitu perempuan sebanyak 327 pasien (52,3%) dan laki-laki sebanyak 298 pasien (47,7%). Hasil ini sesuai dengan penelitian di *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020 China*, menunjukkan bahwa dari 81 pasien VTE dengan COVID-19, mayoritas perempuan sebanyak 44 pasien (54%) dan laki-laki sebanyak 37 pasien (46%).<sup>8</sup> Infeksi COVID-19 lebih banyak untuk mempengaruhi laki-laki yang usianya lebih tua dengan komorbiditas dan dapat mengakibatkan penyakit pernapasan yang lebih fatal daripada perempuan. Perbedaan diantara keduanya dipengaruhi oleh hormon seks yang dapat mempengaruhi kerentanan pada COVID-19.<sup>10</sup> Selain itu, terdapat studi lain yang menyatakan bahwa usia muda dan jenis kelamin perempuan adalah salah satu faktor risiko yang terkait dengan hiperkoagulasi. Namun, pada pasien COVID-19 dengan oklusi arteri perifer justru lebih banyak terjadi pada laki-laki.<sup>11</sup>

Pada penelitian yang dilakukan di RSIJ Sukapura, ditemukan bahwa pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 didapatkan status pasien hidup lebih tinggi

Tabel 2. Hubungan Hiperkoagulasi dengan Status Pasien

Agen Koagulan	Status Pasien	Parameter hiperkoagulasi			P Value
		Menurun	Normal	Meningkat	
Nilai D-dimer	Hidup	1	250	367	0.987
	Meninggal	0	3	4	
Nilai PT	Hidup	6	593	19	0.004
	Meninggal	1	6	0	
Nilai aPTT	Hidup	228	366	24	0.842
	Meninggal	3	4	0	

dibandingkan meninggal, yaitu dengan jumlah pasien hidup sebanyak 618 pasien (98,9%) dan meninggal sebanyak 7 pasien (1,1%). Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ziyong Sun, *Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China*. Parameter pada koagulasi abnormal umumnya didapatkan dengan nilai D-dimer yang meningkat pada kematian dengan COVID-19 yang disertai pneumonia.<sup>9</sup> Penelitian ini mendukung penelitian di Wuhan, bahwa kematian akibat COVID-19 umumnya lebih banyak pada laki-laki dengan usia tua yang memiliki penyakit penyerta dan gangguan hiperkoagulasi. Demikian pula, peningkatan kematian di rumah sakit umumnya terkait dengan lansia, penyakit penyerta, dan parameter koagulan yang meningkat. Hal ini sesuai dengan penelitian di Ethiopia yang menyatakan bahwa COVID-19 berdampak besar pada kesehatan secara global. Akibatnya, terdapat >1,2 juta kematian di seluruh dunia dan lebih dari 1400 pasien di Ethiopia pada 30 Oktober 2020 yang berkaitan dengan prognosis yang buruk.<sup>7,12</sup>

Nilai D-dimer pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 di RSIJ Sukapura yaitu mayoritas nilai D-dimer meningkat yaitu 371 pasien (59,4%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian di Ziyong Sun, *Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China* menunjukkan pada 183 pasien memiliki nilai D-dimer meningkat lebih banyak dengan p value <0,001. Studi ini juga sesuai dengan penelitian di Wuhan, didapatkan pada 3306 pasien (p value <0,001) yang meninggal memiliki kadar (interleukin) IL-6, nilai *c-reactive protein* (CRP), nilai D-dimer yang meningkat pada kasus hiperkoagulasi.<sup>12</sup>

Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian *Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Tongji Hospital, Tong-*

*ji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, PR China*. Nilai D-dimer memiliki potensi sebagai indikator perjalanan penyakit dan tingkat keparahan. Disfungsi koagulasi seperti peningkatan D-dimer dan PT berhubungan dengan risiko sindrom gangguan pernapasan akut. Sebuah meta-analisis dengan penilaian parameter koagulasi mencakup sembilan studi dan menemukan peningkatan nilai PT dan nilai D-dimer yang secara signifikan lebih tinggi pada pasien COVID-19 yang kasus parah. Meskipun sampel, lokasi geografis, dan pembagian kelompok sesuai umur berbeda, peningkatan level D-dimer mungkin berharga dalam prediksi keparahan.<sup>13</sup> Didukung juga oleh penelitian pada dua studi stratifikasi data berdasarkan tingkat keparahan penyakit pada COVID-19 dan ditemukan bahwa nilai D-dimer menjadi lebih tinggi dengan penyakit komorbid (n=35). Sedangkan, pasien yang disertai penyakit biasa (n=49) memiliki nilai D-dimer dengan kisaran yang lebih rendah.<sup>11</sup> Peningkatan konsentrasi D-dimer plasma pada semua kejadian, baik fisiologis maupun patologis dihubungkan dengan peningkatan formasi fibrin dan disusul oleh degradasi plasmin.

Peningkatan kadar plasma D-dimer pada kondisi fisiologis seperti usia, merokok, pasca operasi kehamilan, dan masa nifas. Sedangkan pada kondisi patologis seperti trauma, pre-eklampsia, keganasan, infeksi, penyakit inflamasi kronik, DIC, anemia sel sabit, tromboembolus arteri ataupun vena, sindrom koroner akut, stroke, fibrilasi atrium, gagal jantung kongestif, kondisi perdarahan, dan penyakit arteri perifer. Kadar D-dimer umumnya akan meningkat akibat aktivasi koagulasi dan fibrin yang saling terhubung secara difus. Aktivitas fisik dapat meningkatkan jumlah sel leukosit dan aktivasi koagulasi seperti penurunan PT dan fibrinolisis, aktivasi aPTT, peningkatan D-dimer, tPA, dan PAI. Hemolisis atau kerusakan membran sel darah juga

dapat meningkatkan nilai PT, D-Dimer, dan menurunkan kadar fibrinogen. Ada beberapa obat-obatan yang dapat menyebabkan darah menjadi kental dan hal ini dapat beresiko pada peningkatan d-dimer seperti obat hormonal, pil KB, tamoxifen, dan heparin.<sup>14</sup>

Nilai PT pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 di RSIJ Sukapura yaitu mayoritas nilai PT normal yaitu 599 pasien (95,8%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian di Ethiopia yang menyatakan bahwa sebagaimana besar dari 220 pasien dengan nilai PT normal adalah pada kisaran usia 36 – 55 tahun. Studi tersebut menunjukkan bahwa nilai D-dimer dan PT sebagai indikator utama dalam memprediksi kematian pasien COVID-19.<sup>7</sup>

Nilai APTT pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 di RSIJ Sukapura yaitu mayoritas nilai APTT pada 370 pasien (59,2%) adalah normal. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian di *Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, PR China* yang melakukan studi pada 138 pasien. Dari studi tersebut didapatkan mayoritas nilai normal APTT pada pasien yang dirawat di ICU COVID-19, pasien meninggal akibat COVID-19, dan pasien COVID-19 disertai pneumonia.<sup>11</sup> Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang mengatakan pada pasien cedera jantung disertai infeksi COVID-19 lebih berisiko terkena hiperkoagulasi. Hasilnya, didapatkan kadar troponin-T meningkat disertai nilai PT dengan  $P$  value = 0,005. Sedangkan, nilai APTT dalam ambang batas normal dengan  $P$  value = 0,003 dan nilai D-dimer dengan  $P$  value = < 0.001.<sup>15</sup> Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian pada pasien COVID-19 disertai *Venous Thrombosis Embolism (VTE)* dengan nilai APTT yang meningkat, sedangkan pada pasien *Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS)* yang disertai inflamasi sitokin dan VTE cenderung memiliki nilai APTT yang normal.<sup>15</sup>

Pada penelitian ini, terdapat kecenderungan peningkatan nilai D-dimer pada status akhir pasien, namun secara statistik tidak terdapat hubungan yang signifikan antara nilai D-dimer pada status akhir pasien dengan nilai  $P$  value = 0,987. Selain itu, terdapat meta analisis yang menunjukkan elevasi pada PT, fibrinogen, dan peningkatan D-dimer pada pasien yang meninggal selama perawatan klinis di rumah sakit. ebaliknya, pasien yang hidup memiliki nilai D-dimer yang normal ataupun

menurun disertai penurunan APTT secara dinamis.<sup>16</sup> Sebuah penelitian yang dilakukan di Spanyol, Madrid menunjukkan bahwa COVID-19 dengan prognosis buruk memiliki nilai D-dimer yang lebih tinggi daripada pasien yang selamat menunjukkan bahwa parameter koagulasi dapat menjadi alat ukur yang efisien untuk memprediksi prognosis pada pasien COVID-19.<sup>7</sup>

Nilai PT pada penelitian ini terbanyak yaitu nilai PT normal pada status akhir pasien, secara statistik terdapat hubungan antara nilai PT dengan status akhir pasien dengan nilai  $P$  value = 0,004. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa terdapat disfungsi koagulasi dengan peningkatan D-dimer dan waktu protrombin yang meningkat, sertaberhubungan dengan risiko terjadinya ARDS. Sebuah meta-analisis pada sembilan studi tentang parameter koagulasi menunjukkan bahwa terdapat peningkatan PT dan D-dimer pada pasien COVID-19 dengan derajat berat.<sup>13</sup> Suatu penelitian di Spanyol, Madrid menunjukkan bahwa COVID-19 dengan prognosis buruk memiliki nilai PT yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang selamat. Hal ini menunjukkan bahwa parameter koagulasi dapat menjadi alat ukur yang efisien untuk memprediksi prognosis pada pasien COVID-19.<sup>7</sup>

Untuk kategori nilai APTT, pada studi ini ditemukan data terbanyak adalah nilai APTT yang normal pada status akhir pasien, namun secara statistik tidak terdapat hubungan yang signifikan antara nilai APTT dengan status akhir pasien dengan nilai  $P$  value = 0,842. Hal ini berbeda dengan penelitian di Ethiopia yang menunjukkan bahwa koagulopati pada pasien rawat inap dengan COVID-19 yang ditandai dengan peningkatan parameter koagulasi seperti PT, APTT, dan INR. Pasien COVID-19 dengan derajat berat memiliki infeksi yang perlu penanganan khusus bila dibandingkan dengan derajat ringan. Ini juga dapat menyebabkan komplikasi trombotik yang umumnya terjadi pada pasien COVID-19 yang dirawat di unit perawatan intensif ICU.<sup>7</sup> Sebuah penelitian yang dilakukan di Spanyol, Madrid juga menunjukkan bahwa COVID-19 dengan prognosis buruk memiliki nilai APTT meningkat daripada pasien yang selamat. Terbukti dari hasil tersebut bahwa parameter koagulasi dapat menjadi alat ukur yang efisien untuk memprediksi prognosis pada pasien COVID-19.<sup>7</sup>

Selain itu, stud ini juga menunjukkan bahwa kematian akibat COVID-19 sebanyak tujuh pasien dari 625 pasien. Untuk mengeta-

hui berapa rasio kematian akibat COVID-19 pada data ini, dapat digunakan rumus CFR. Hasil yang didapatkan yaitu 0.0112 %, Hasil tersebut menunjukkan bahwa pada studi ini didapatkan CFR < 4,35% atau CFR rendah. Hasil studi ini sesuai dengan hasil analisis CFR di Indonesia pada tahun 2020. Pada kuadran I yang meliputi wilayah Kalimantan Utara, Kalimantan Barat, Nusa Tenggara Timur, Kepulauan Bangka, Papua, Papua Barat, Sulawesi Selatan, DKI Jakarta, Lampung, Gorontalo, Maluku Utara, dan Sulawesi Tengah memiliki hasil nilai CFR Rendah. Jumlah provinsi di kuadran 1 meningkat setiap minggunya sampai November 2020, namun sampai dengan Desember 2020 jumlah provinsi di kuadran I berkurang terus. Sedangkan jumlah provinsi di kuadran III yang meliputi wilayah Jawa Tengah, Bengkulu, Kepulauan Riau, dan Sumatera Utara dengan hasil nilai CFR Tinggi. Jumlah provinsi pada kuadran III mengalami penurunan pada September 2020, tetapi sejak masuk November 2020 mengalami kenaikan yang pesat hingga Desember 2020. Pada penelitian CFR 2021, terlihat sejak Januari 2021 terlihat penurunan jumlah provinsi di kuadran I dan kuadran II serta terdapat kenaikan di kuadran III.<sup>17</sup> Berbeda dengan penelitian di Indonesia yang menunjukkan angka yang cukup tinggi dengan CFR berkisar 8,4% pada April 2020. Angka ini relatif tinggi jika dibandingkan dengan negara lain seperti Singapura, Malaysia, dan Cina.<sup>18</sup> Studi lain dari negara Qatar juga menunjukkan CFR yang relatif rendah, yaitu 3.85% dengan jumlah kematian enam pasien dari total pasien yang terinfeksi COVID-19.<sup>19</sup>

## Kesimpulan

Gambaran agen koagulan pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 pada nilai D-dimer cenderung meningkat, nilai PT normal, dan nilai APTT normal. Hasil pemeriksaan CFR pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 di RSIJ Sukapura didapatkan yaitu 0,0112 %, yang berarti bahwa pada penelitian ini didapatkan CFR < 4,35% atau CFR rendah. Hasil pemeriksaan pada parameter agen koagulan berdasarkan status pasien pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 di RSIJ Sukapura, pada parameter D-dimer dan APTT tidak terdapat hubungan yang signifikan, sedangkan ada parameter PT terdapat hubungan yang signifikan. Pada pasien COVID-19 rawat inap terkonfirmasi dengan hiperkoagulasi memiliki angka kematian yang rendah.

## Conflict of Interests

Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

## Acknowledgements

Kami mengucapkan terima kasih kepada staf Rumah Sakit Islam Jakarta, Sukapura dan Fakultas Kedokteran dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta, Indonesia atas dukungan teknis untuk penelitian ini.

## Daftar Pustaka

1. Levani, Y., Prastya, A. D., Mawaddatunnadila, S., Wuhan, K., Huebei, P. 2019. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 17(1), 44-57. <https://doi.org/10.24853/jkk.17.1.44-57>
2. Hairunisa N, Amalia H. Review: penyakit virus corona baru 2019 (COVID-19). *J Biomedika dan Kesehat*. 2020;3(2):90–100.
3. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC DNR. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. StatPearls Publishing LLC. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
4. Aprijadi H, Sumantri R, Heri T, Irani P, Oehadian A, Arifin AYL. Hypercoagulable State dan Diabetes Melitus Tipe 2: Korelasi antara Fibrinogen dan HbA1c. *Maj Kedokt Bandung*. 2014;46(1):48–51.
5. Harlivasari A, Syahrudin E. Hiperkoagulasi pada Kanker Paru. *J Respirologi Indones*. 2019;39(2):88–91.
6. Fachri M, Hatta M, Massi MN, Santoso A, Wikanningtyas TA, Dwiyantri R, Junita AR, Primaguna MR, Sabir M. The strong correlation between ADAM33 expression and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and candidate for biomarker and treatment of COPD. *Scientific Reports (Nature)*. 2021;11:23162 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02615-2>
7. Araya S, Mamo MA, Tsegay YG, Atlaw A, Aytnew A, Hordofa A, et al. Blood coagulation parameter abnormalities in hospitalized patients with confirmed COVID-19 in Ethiopia. *PLoS One*. 2021;16:1–9. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0252939>
8. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;00:1–4.
9. 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(4):844–7.
10. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2021;23(5):1416–24. <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1774748>
  11. Kichloo A, Dettloff K, Aljadah M, Albosta M, Jamal S, Singh J, et al. COVID-19 and Hypercoagulability: A Review. *Clin Appl Thromb*. 2020;26.
  12. Tu WJ, Cao J, Yu L, Hu X, Liu Q. Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1117–20. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06023-4>
  13. Shi W, Lv J, Lin L. 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. 2020.
  14. Organization WH. Therapeutics and COVID-19. Living Guideline. 2022, January 14 :1–98.
  15. Terpos E, Kastritis E, Ntanasis-stathopoulos I, Elalamy I, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. 2020;2:1–14.
  16. Xiang G, Hao S, Fu C, Hu W, Xie L, Wu Q, et al. The effect of coagulation factors in 2019 novel coronavirus patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(7):e24537.
  17. Pusat data dan Informasi Kementerian kesehatan. Analisis Recovery Recovery Rate. Kementerian Kesehatan RI [Internet]. 2021; Available from: <file:///C:/Users/DELL/Downloads/ANALISIS-RECOVERY-RATE.pdf>
  18. Sipahutar T, Eryando T. COVID-19 case fatality rate and detection ability in Indonesia. *Kesmas*. 2020;15(2):14–7.
  19. Lippi G, Henry BM, Mattiuzzi C, Bovo C. The death rate for covid-19 is positively associated with gross domestic products. *Acta Biomed*. 2020;91(2):224–5.

