



D-DIMER SEBAGAI INDIKATOR PROGNOSTIK PENDERITA TERKONFIRMASI COVID -19 DENGAN PNEUMONIA BERAT

Ni Wayan Sonia Pradipta Rahayu¹, Losen Adnyana²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia.

²Departemen/KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia.

Corresponding Author: Ni Wayan Sonia Pradipta Rahayu

Email: soniapradipta@gmail.com

Received 20 November 2022; **Accepted** 25 November 2022; **Online Published** 17 Januari 2023

Abstract

The novel coronavirus, designated SARS-CoV-2, has caused a global outbreak of respiratory illness termed coronavirus disease 2019 (Covid-19) since December 2019, and is still spreading quickly in more than 100 countries.¹⁻³ There have been more than 600,000 patients with confirmed Covid-19 worldwide by the end of March 2020.³⁻⁵ One of the key issues has been the very high volume of patients presenting to health centers or hospitals during the outbreak. It clearly overwhelms the human and mechanistic capacities available, especially the need for critical care support. As such, risk stratification measures would clearly be helpful.^{5,6} Therefore, early and effective predictors of clinical outcomes are urgent needed for risk stratification of Covid-19 patients. D-dimer originates from the formation and lysis of cross-linked fibrin and reflects activation of coagulation and fibrinolysis. It has been reported that Covid-19 was associated with hemostatic abnormalities, and markedly elevated D-dimer levels were observed in those nonsurvivors.⁸ However, the prognosis value and the optimal cutoff value for D-dimer on admission to predict mortality have not been well evaluated.

Keywords: *coronavirus disease, D-dimer, mortality, prognosis, SARS-CoV-2*

PENDAHULUAN

Lebih dari 5.488.000 kasus penyakit coronavirus-19 (COVID-19) telah dilaporkan sejak bulan Desember 2019. Serial kasus ini untuk mengeksplorasi faktor risiko yang terkait dengan kematian pada pasien COVID-19 dan menilai penggunaan D-dimer sebagai biomarker untuk keparahan penyakit dan hasil klinis. WHO telah mengkonfirmasi secara global

jumlah kasus sampai 27 Mei yaitu 5.488.825 di Amerika, Eropa, Mediterania Timur, Asia Tenggara, dan Afrika, dan telah dilaporkan kematian sebesar 349.095. Telah dilaporkan koagulopati dan peningkatan D-dimer pada 3,75-68,0% dari pasien COVID-19. Studi sebelumnya pada pasien pneumonia (CAP) dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) telah menunjukkan bahwa tingkat D-dimer

lebih tinggi pada kasus yang berat dan dapat digunakan sebagai biomarker prognostik . Ditemukan bahwa pasien dengan D- dimer $> 1 \mu\text{g} / \text{ml}$ adalah salah satu faktor risiko kematian pada pasien rawat inap dewasa dengan COVID-19. Namun, peran D-dimer Dalam Pasien COVID-19 belum diselidiki sepenuhnya. Ultrasonografi Doppler dan CT angiografi parudilakukan untuk setiap pasien dengan kecurigaan klinis yang tinggi emboli paru atau trombosis vena dalam (PE / DVT). CT scan dada dilakukan untuk semua pasien rawat inap. Penilaian tingkat keparahan secara klinis pasien COVID-19 diklasifikasikan menjadi ringan, sedang, berat, dan kritis.^{3,4}

Ciri patologis COVID-19 termasuk kerusakan alveolar difus dengan eksudat fibromyxoid seluler, deskuamasi pneumosit dan pembentukan membran hialin, edema paru dengan pembentukan membran hialin dan inflamasi mononuklear interstisial infiltrat, didominasi oleh limfosit yang sangat banyak mirip dengan yang terlihat pada virus korona SARS dan MERS. D-dimer yang menandakan peningkatan keadaan hiperfibrinolisis dan beban inflamasi yang diinduksi pada infeksi SARS-COV2. Dalam model regresi logistik diperkirakan faktor risiko yang terkait dengan kematian, sistematis terapi antikoagulasi tidak secara bermakna dikaitkan dengan penurunan

risiko kematian. Namun, dalam studi observasi terbaru termasuk 2.773 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, Paranjpe et al. menemukan bahwa penggunaan antikoagulan dikaitkan dengan penurunan risiko kematian, terutama di antara pasien yang membutuhkan ventilasi mekanis. Peradangan dan koagulasi terkait erat.¹

ILUSTRASI KASUS

KASUS 1 di RSUP Sanglah

Seorang laki-laki 58 tahun, suku bali, datang ke UGD RSUP Sanglah Denpasar dengan keluhan demam sejak 12 Hari SMRS, demam disertai batuk berdahak namun susah dikeluarkan. Pasien juga mengeluh lemas. Pasien juga mengeluh sesak nafas sudah 3 hari SMRS. Sesak dirasakan tidak membaik dengan perubahan posisi. Nyeri tenggorokan, mual, muntah dan diare disangkal oleh pasien. Riwayat kontak dengan pasien terkonfirmasi COVID-19 disangkal.

Riwayat keluhan yang sama sebelumnya disangkal. Riwayat hipertensi dan kencing manis sudah 3 tahun. Riwayat keluhan yang sama pada keluarga disangkal. Pasien adalah seorang pensiunan PNS. Pasien mengaku tidak merokok (perokok pasif), tidak minum alkohol. Keluhan lain seperti demam, batuk lama, penurunan berat badan disangkal. Keluhan buang air besar dan buang air kecil dikatakan tidak ada

kelainan.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan penderita sadar baik, tampak sakitsedang, dengan hemodinamik stabil, tensi 132/80 mmHg, nadi 72 kali/menit, suhu aksila 36,7°C, pernapasan 33 kali/menit. Pada mata didapatkan konjungtiva tidak pucat, dan tidak ditemukan injeksi konjungtiva. Tidak tampak pembesaran kelenjar getah bening pada pemeriksaan leher. Pemeriksaan fisik jantung, paru, abdomen, ekstremitas tidak ditemukan kelainan.

Dari pemeriksaan laboratorium darah lengkap didapatkan kadar leukosit $13.70 \times 10^9/\mu\text{L}$, Ne# 11.78/ Ne% 85.99, Ly# 1.29, Ly % 9.39%, hemoglobin 12,59 g/dL,

hematokrit 38,42%, trombosit 457, $3 \times 10^9/\mu\text{L}$. Dari pemeriksaan analisi gas darah Ph 7,47, PCO₂ 44.9, PO₂ 151.70, Beef 8.6, HCO₃⁻ 32.30, SO₂ 99.1 %, Na 130mmol/l, Kalium 3.52 mmo/l. Pada Pemeriksaan faal Hemostasis PPT 14.7 detik, APTT 28.8 detik, INR 1.05 detik, D-dimer 0.58ng/ml Pada Pemeriksaan SGOT 23.6 U/L, SGPT 41.10 U/L, BUN 12.7 U/L, Creatinin 0.59 MG/DL. Procacitonin 0.21 ng/ml, CRP 122.97, Feritin 720.40 ng/ml. Pada pemeriksaan radiologis foto polos thorax AP 11 Agustus 2020 kesan dibandingkan dengan foto sebelumnya tanggal 1 agustus 2020 Cor prominent dan pneumonia kesan berkurang.



Gambar 1. Thorax AP 1 Agustus 2020 dan 11 agustus

Berdasarkan hasil pemeriksaan fisik dan penunjang, pasien ini ditegakkan dengan diagnosis Terkonfirmasi COVID -19, pneumonia curb 65 dengan high risk MDR, DM Tipe 2, Cardiomegali ec HHD – Hipertensi Stage 1 , High Risk VTE (Padua score 5, Improve Bleeding score 2.5). Penatalaksanaan pasien ini yaitu

pemberian hidrasi dengan Nacl 0.9% 30 tetes per menit dan terapi supportif. Diet DM 1800Kkal/ hari, O₂ NRM 15 lpm, enoxaparin 0.6 cc tiap 24 jam subcutan, remdesivir 200 mg dalam 250 ml Nacl 0.9 % habis dalam 30 menit tiap 24 jam intravena, levofloxasin 750 mg tiap 24 jam intravena, dexamethasone 5 mg tiap 24 jam

intravena, omeperazol tiap 24 jam intravena, vitamin c 500 mg iap 12 ja intravena, parasetamol 500 mg tiap 8 jam oral, amlodipine 5 mg tiap 24 jam oral, valsartan 8 mg tiap 24 jam oral. Setelah pemberian terapi kondisi umum pasien membaik pasien mulai tidak demam batuk dan sesak berkurang.

KASUS 2 di RS Universitas Udayana

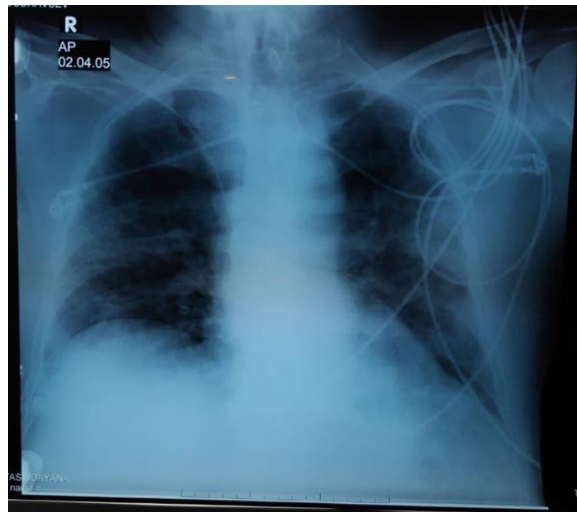
Seorang laki –laki asal, usia 72 tahun, asal Denmark. Pasien mengeluh sesak nafas sejak 1 minggu yang lalu sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit pasien merasakan semakin sesak dan semakin memberat, sesak tidak berkurang dengan perubahan posisi, tanpa disertai demam. Batuk kering sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Mual dan muntah tidak ada. Riwayat keluhan yang sama sebelumnya disangkal. Riwayat hipertensi dan kencing manis, sakit jantung dan sakit ginjal disangkal. Riwayat keluhan yang sama pada keluarga disangkal. Pasien adalah seorang wiraswasta. Riwayat perokok dan minum alkohol tidak diketahui. Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien tidak sadar dalam pengaruh obat, tampak sakit berat, dengan hemodinamik tidak stabil, tensi 79/40 mmHg, nadi 92 kali/menit, suhu aksila 36,7°C, pernapasan 33 kali/menit. Pada mata didapatkan konjungtiva tidak pucat, dan tidak ditemukan injeksi konjungtiva. Tidak tampak pembesaran kelenjar getah

bening pada pemeriksaan leher. Pemeriksaan fisik ditemukan suara paru vesikuler di kedua paru kanan dan kiri, rhonki pada basal paru kanan dan kiri, tidak ditemukan wheezing, jantung, abdomen, ekstremitas tidak ditemukan kelainan.

Dari pemeriksaan laboratorium darah lengkap didapatkan kadar leukosit $32.32 \times 10^6/\mu\text{L}$, Ne# 30.9/ Ne% 95.6, Ly# 0.8, Ly% 0.5%, hemoglobin 12,9 g/dL, hematokrit 39,5 %, trombosit $148 \times 10^6/\mu\text{L}$. Dari pemeriksaan analisi gas darah Ph7,22, PCO₂ 64, PO₂ 43,0 , Beef -1 , HCO₃⁻ 27, SO₂ 75 %, Na 140mmol/l, Kalium 4.0 mmo/l. Pada Pemeriksaan faal Hemostasis PPT 12.7 detik, APTT 43 detik, INR 1.17 detik, D-dimer 36.663 ng/ml, Procalcitonin 6.21, HS-CRP 42.4, Laktat 1.68, Fibrinogen 181. Pada Pemeriksaan SGOT 64 U/L, SGPT 41.10 U/L, BUN 65 U/L, Creatinin 1.23 MG/DL. Swab 31 Juli 2020, swab 6 Agustus 2020, dan swab 10 Agustus 2020. Pada pemeriksaan radiologis foto polos thorax AP 7 Agustus 2020 jantung kesan normal dibandingkan rontgen sebelumnya konsolidasi di kedua lapang paru tengah dan bawah kesan menetap dibandingkan dengan foto sebelumnya tanggal 1 agustus 2020 Cor prominent dan pneumonia kesan berkurang. CT Scan cerebral non contrast 11 Agustus 2020 kesan *Infarc oncortical subcortical left parietal lobe, pons and left part of cerebellum. Suspect infarct on medulla oblongata dd beam hardening*

artefact no evidence on intracranial haemorrhage. Chest radiograph 7 august 2020 conclusion right pneumothorax with

right lung collapsed consolidation on the left lung increase.



Gambar 2 . Thorax AP 11 Agustus 2020



Gambar 3. CT Scan Thorax 7 Agustus 2020

Berdasarkan hasil pemeriksaan fisik dan penunjang, pasien ini ditegakkan dengan diagnosis Gagal nafas e.c infeksi COVID-19 terkonfirmasi, ARDS, DIC, observasi decrease of consciousness e.c susp ensephalopati hipoksik iskemik dd septik ensephalopati, CVST (Cerebral Venous Sinus Thrombosis, Leukostasis, Acute Myocardial Injury). Penatalaksanaan pasien

ini yaitu levofloksasin 750 mg tiap 24 jam intravena, meropenom 1 gr tiap 8 jam intravena, noerphineprine 0.4 mcg/ jam, dobutamin 2.4 cc/jam, metilprednisolone 62.5 mg tiap 12 jam intravena, nebulizer lidokain 2 % 2 ml+ aquabides 3 ml tiap 6 jam, vitamin D 400 iu tiap 8 jam intraoral , vitamin C 500 mg tiap 12 jam intraoral, zinc 100 mg tiap 24 jam intraoral, n-

asistilsistein 200 mg tiap 6 jam intraoral, aspilet 160 mg 24 jam intraoral, atorvastatin 40 mg tiap 24 jam intraoral, parasetamol 500 mg tiap 8 jam intraoral, clopidogrel loading dose 300 mg tiap 24 jam intraoral, famotidine 20 mg tiap 24 jam intraoral, heparin 25.000 iu 150cc/jam kecepatan 1.1 cc/jam, icunest 400mg dalam 50cc nacl 0.9 % kecepatan 0.24 cc, oxynorm 20 mg dalam 20 cc nacl 0.9% kecepatan 1.5 cc/jam, kalbamin 500 ml tiap 24 jam intravena, pantoprazole 80 mg dalam 50 cc nacl 0.9% kecepatan 5cc/jam. Kondisi pasien terakhir pasien mulai kehilangan kesadaran pada tanggal 16 agustus 2020 pada Pk17.10, saturasi turun ke 50 % sehingga diputuskan untuk diberikan ventilasi tekanan positif dengan bagging, tensi turun sehingga vaskon dan dobutamin uptitrasi maksimal, pada Pk 17.20 pasien mengalami henti nafas dan desaturasi pasien dinyatakan meninggal dengan kausa mortis gagal nafas.

KASUS 3 di RS Universitas Udayana

Seorang perempuan umur 41 tahun, suku Bali. Pasien mengeluh sesak nafas sejak 7 hari yang lalu. Sesak dirasakan semakin memberat sejak 2 hari SMRS, sesak tidak berkurang dengan perubahan posisi, batuk kering sejak 10 sebelum masuk rumah sakit. Demam sejak 10 hari yang lalu, demam naik turun dan membaik dengan penurun panas. Demam dikatakan meninggi sejak 2 hari SMRS. Mual muntah

tidak ada. Riwayat keluhan yang sama sebelumnya disangkal. Riwayat penyakit lambung sejak 1 tahun belakangan, riwayat hipertensi dan kencing manis, sakit jantung dan sakit ginjal disangkal. Riwayat keluhan yang sama pada keluarga disangkal. Pasien adalah seorang pedagang di pasar yang termasuk zona merah. Pada pemeriksaan fisik didapatkan penderita sadar baik, tampak sakit sedang. tensi 97/60 mmHg, nadi 92 kali/menit, suhu aksila 36,7 C, pernapasan 28 kali/menit. Pada mata didapatkan konjungtiva tidak pucat, dan tidak ditemukan injeksi konjungtiva. Tidak tampak pembesaran kelenjar getah bening pada pemeriksaan leher. Pemeriksaan fisik ditemukan suara paru vesikuler di kedua paru kanan dan kiri, rhonki pada basal paru kanan dan kiri, tidak ditemukan wheezing, jantung, abdomen, ekstremitas tidak ditemukan kelainan.

Dari pemeriksaan laboratorium darah lengkap didapatkan kadar leukosit $6.46 \times 10^9/\mu\text{L}$, Ne# 5.79/ Ne% 89.7, Ly# 0.5, Ly% 7.7%, hemoglobin 11,9 g/dL, hematokrit 36,0 %, trombosit $232 \times 10^9/\mu\text{L}$. Dari pemeriksaan analisis gas darah pH 7,51, PCO₂ 36, PO₂ 117 , Beep 6 , HCO₃⁻ 29, SO₂ 99 %, Na 140mmol/l, Kalium 4.0 mmo/l. Pada Pemeriksaan faal hemostasis PPT 12.7 detik, APTT 43 detik, INR 1.17 detik, D-dimer 29, 425 ng/ml, Procalcitonin 6.21, HS-CRP 42.4, Laktat 1.68, Fibrinogen 735. Pada Pemeriksaan

SGOT 90 U/L, SGPT 75 U/L, BUN 9 U/L, Creatinin 0.60 mg/dl, HbA1c 6.9, Troponin 0.00. Swab 31 Juli 2020, swab 6 Agustus 2020, dan swab 15 Agustus 2020

positif. Pada pemeriksaan radiologis foto polos thorax AP 16 Agustus 2020 kesan suspek pneumonia dengan tanda awal edema paru.



Gambar 4. Thorax AP 16 august 20

Berdasarkan hasil pemeriksaan fisik dan penunjang, pasien ini ditegakkan dengan diagnosis terkonfirmasi COVID -19, pneumonia berat, DM Tipe 2, *coronary artheydisease- Ischemic anterior*, observasi transaminitis. Penatalaksanaan pasien ini yaitu pemberian hidrasi dengan Nacl 0.9% 12 tetes per menit dan terapi supportif. Diet DM 1900Kkal/ hari, O₂ NRM 15 lpm, enoxaparin 0.6 cc tiap 24 jam subcutan, levofloxasin 750 mg tiap 24 jam intravena, cefoperazone 1 gram tiap 12jam intravena, dexamethasone 5 mg tiap 24 jam intravena, n -asetilsistein 200 mgtiap 8 jam introral, lantus 12 unit tiap 24 jam subcutan, novorapid 4 unit tiap makan habis > ½ porsi, parasetamol 500 mg tiap 8 jam oral, aspilet 8 mg tiap 24 jam oral, simvastatin 20 mg tiap 24 jam oral, Setelah pemberian

terapi, kondisi umum pasien membaik pasien mulai tidak demam dan batuk.

DISKUSI

Tabel 1. Perbandingan nilai laboratorium dan outcome pasien

Parameter laboratorium	Kasus 1	Kasus 2		Kasus 3		
	3/8/2020	10/8/2020	30/7/2020	1/8/2020	3/8/2020	14/8/2020
APTT	27.3	30.1	41	55.8	27.3	28.8
PPT	13.9	14.9	15.2	11	13.9	14.7
INR	0.98	1,06	1.06	1.04	0.98	1.05
D-dimer	0.94	0.58	> 50000	35161	-	29.425
Procalcitonin	0.21	-	51.56	14.68	0.21	-
Fibrinogen	-	-	452	181	735	-
Outcome	Hidup		Meninggal dunia		Hidup	

Pada kasus 1 didapatkan peningkatan D-dimer dan mengalami perbaikan setelah pemberian antikoagulan. Pasien ini ditegakkan dengan diagnosis Terkonfirmasi COVID -19, Pneumonia curb 65 dengan high risk MDR, DM Tipe 2, Cardiomegali ec HHD – Hipertensi Stage 1 , High Risk VTE (Padua score 5, Improve Bleeding score 2.5). Berdasarkan data yang sudah ada, penyakit komorbid hipertensi dan diabetes melitus, jenis kelamin laki-laki, dan perokok aktif merupakan faktor risiko dari infeksi SARS-CoV2. Distribusi jenis kelamin yang lebih banyak pada laki-laki diduga terkait dengan prevalensi perokok aktif yang lebih tinggi. Pada kasus kedua pasien dengan keluhan sesak dan mengalami penurunan kesadaran selama masa perawatan. Pemeriksaan laboratorium ditemukan peningkatan D-dimer awal

masuk 50.000 kemudian menurun selama perawatan 36.663. Pasien dengan diagnosis gagal nafas e.c infeksi COVID-19 terkonfirmasi, ARDS, DIC, observasi decrease of conciussness e.c susp ensephalopati hipoksik iskemik dd septik ensephalopati, CVST (*Cerebral Venous Sinus Thrombosis*), *Leukostasis*, *Acute Mycardial Injury*. Penatalaksanaan pasien dengan Heparin 25.000 IU 150cc/jam kecepatan 1.1 cc/jam. Pasien mengalami henti nafas dan desaturase pasien dinyatakan meninggal dengan kausa mortis gagal nafas. Secara khusus, pada pasien dengan peningkatan konsentrasi D-dimer (6 kali lebih tinggi batas normal) seperti ditemukan pada pasien ini. Pemeriksaan D-dimer dapat digunakan dalam menentukan pola trombroprofilaksis serta monitoring hasil terapi.⁷

Koagulopati diketahui terjadi di sebagian

besar pasien yang meninggal karena COVID-19. Menariknya, dalam sebuah penelitian tentang 449 pasien dengan COVID-19 berat, terapi antikoagulan terutama dengan heparin berat molekul rendah (LMWH) tampaknya terkait dengan mortalitas yang lebih rendah pada subpopulasi yang memenuhi kriteria koagulopati yang diinduksi sepsis atau dengan D-dimer yang sangat tinggi. Pada Kasus 1 ini perbedaan nilai D-dimer sebelum dan setelah pemberian heparin pada hari pertama memberikan hasil yang bermakna. Hal ini dikemukakan oleh Wicaksono SA bahwa terdapat penurunan nilai D-dimer pada pasien yang mendapat terapi yang bermakna pada hari ke tiga ($p=0,05$). Hasil uji ini membuktikan adanya penurunan aktivitas pembentukan bekuan darah pada pemberian heparin subkutan dosis profilaksis pada pasien sakitkritis di ICU. Sebuah studi retrospektif dilakukan di Cina yang disertakan 449 pasien dirawat di rumah sakit dengan parah Infeksi COVID-19 menunjukkan angka kematian yang lebih rendah pada pasien dengan koagulopati terkait COVID-19 yang menerima heparin profilaksis dibandingkan pada pasien tidak menerima pengobatan antikoagulan (40 [40%] dari 99 pasien vs 224 [64%] dari 350 pasien, $p = 0.029$) di subkelompok pasien dengan sepsis tinggi yang diinduksi skor koagulopati. Pemantauan koagulopati pada

pasien dengan COVID-19 berat dengan mengukur waktu protrombin, jumlah trombosit, dan konsentrasi D-dimer setiap 2–3 hari (panel) penggunaan dosis profilaksis heparin berat molekul rendah (LMWH) sebagai profilaksis untuk tromboemboli vena pada pasien sakit kritis. Dengan demikian, tampaknya pasien COVID-19 yang berat dengan high risk VTE dan risiko kematian, terapi antikoagulan mungkin memperbaiki prognosinya.^{7,8} Peningkatan D-dimer mungkin membantu dalam pengenalan awal ini pasien berisiko tinggi dan juga memprediksi prognostic pasien dimana Terjadi perburukan hingga kematian yang Terjadi pada pasien Kasus 2. Antikoagulan profilaksis pada pasien kritis Pasien kritis covid-19 atau PDP (pasien d alam pemantauan) 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 bukti menunjukkan bahwa COVID-19 yang berat dengan koagulopati, yaitu koagulasi intravaskular diseminata, memiliki protrombotik dengan risiko tinggi D-dimer yang nyata dikaitkan dengan mortalitas yang tinggi.⁹

Tabel 2. Penggunaan antikoagulan profilaksis pada pasien kritis. ¹⁹

Dosis Penyesuaian	CrCl ≥ 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 (≥120kg or BMI ≥ 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 60 kg	Enoxaparin 30 mg, 2 kali sehari subkutan atau UFH 7,500 unit, 3 kali sehari subkutan	UFH 7,500 unit, 3 kali sehari subkutan

Perkumpulan Hematologi Inggris 2020 dan John Wiley & Sons Ltd Jurnal hal yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko VTE, termasuk kerusakan endotel, trombosis dan oklusi mikrovaskuler, atau bahkan mekanisme autoimun. D-dimer adalah biomarker pembentukan dan degradasi fibrin. Menurut International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), pasien dengan D-dimer yang meningkat (Peningkatan 3–4 kali lipat), saat masuk rumah sakit harus dipertimbangkan bahkan saat tidak ada gejala lain yang menunjukkan keparahan penyakit, karena ini jelas menandakan peningkatan pembentukan thrombin. Secara khusus, pada pasien dengan peningkatan konsentrasi D-dimer (6 kali lebih tinggi batas normal), mortalitas lebih rendah pada pengobatan heparin. ¹¹ Penatalaksanaan pasien dengan Heparin

25.000 IU 150cc/jam kecepatan 1.1 cc/jam. heparin dengan berat molekul rendah (LMWH) dapat menjadi pilihan ketika sel T dan sel B mengalami inflamasi. Tang et al membandingkan 28 hari kematian antara pasien yang diobati dengan heparin (terutama LMWH selama 7 hari atau lebih) dan tanpa heparin pada pasien bertingkat, dan melaporkan bahwa mortalitas pada pasien dengan lebih rendah pada pasien dengan D-dimer > 3,0 µg / mL (32,8% vs 52,4%, P = 0,017) atau koagulopati yang diinduksi sepsis yang ditentukan oleh kriteria ISTH (40,0% vs 64,2%, P = .029) LMWH berpotensi meningkatkan hasil tidak hanya melalui pencegahan VTE tetapi juga melalui penekanan mikrotrombosis. Lin et al juga merekomendasikan penggunaan LMWH untuk pasien dengan nilai D-dimer 4 kali lebih tinggi dari biasanya batas atas.

Namun, dosis LMWH yang dianjurkan belum ditentukan. 4, 7.15 Pemantauan koagulopati pada pasien dengan COVID-19 berat dengan mengukur waktu protrombin, jumlah trombosit, dan konsentrasi D-dimer setiap 2–3 hari (panel) penggunaan dosis profilaksis heparin berat molekul rendah (LMWH) sebagai profilaksis untuk tromboemboli vena pada pasien kritis. Menariknya, dalam sebuah penelitian tentang 449 pasien dengan COVID-19 berat, terapi antikoagulan terutama dengan heparin berat molekul rendah (LMWH) tampaknya terkait dengan mortalitas yang lebih rendah pada subpopulasi yang memenuhi kriteria koagulopati yang diinduksi sepsis atau dengan D-dimer yang sangat tinggi. Dengan demikian, tampaknya pasien COVID-19 yang parah dengan *high risk VTE* dan risiko tinggi kematian, terapi antikoagulan mungkin memperbaiki prognosnya.^{4,6,7} Kasus ketiga pasien pasien ini ditegakkan dengan diagnosis terkonfirmasi COVID-19, pneumonia berat, DM Tipe 2, *Coronary Artery Disease - ischemic anterior*, observasi transaminitis. Penatalaksanaan pasien ini yaitu pemberian enoxaparine 0.6 cc tiap 24 jam subcutan. Heparin adalah salah satu obat profilaksis yang dianjurkan oleh American College of Chest Physicians (ACCP) untuk pasien ± pasien dengan resiko VTE. Pemberian heparin subkutan dianggap efektif untuk mencegah kejadian

tromboemboli (Meyer M Samama dkk, 2006). Pada pneumonia berat, terjadi koagulasi intravaskular dan intraalveolar yang merupakan respons proses inflamasi lokal dan sistemik infeksi paru. Konsekuensi klinis dari perubahan koagulasi ini yaitu peningkatan kadar D-dimer plasma sebagai petanda aktivitas koagulasi dan fibrinolisis serta meluasnya disfungsiorgan bahkan kematian. Kadar D-dimer plasma yang tinggi sebagai prediktor kematian penderita pneumonia usia 2 sampai 59 bulan. Kadar D-dimer telah terbukti meningkat pada pasien yang memiliki kelainan yang memicu produksi fibrin dan katabolisis, gangguan ini termasuk emboli paru (PE), trombosis vena dalam (DVT), infeksi berat, koagulasi intravaskular diseminata (DIC), tumor padat, leukemia, trauma atau keadaan pasca operasi. Pada kasus ketiga menunjukkan bahwa peningkatan D-dimer secara langsung berhubungan dengan koagulasi intra dan ekstra-vaskular yang terjadi pada kerusakan paru akut dan kronis pada kasus pneumonia. Peningkatan kadar D-dimer plasma dapat terjadi akibat aktivasi sistem fibrinolitik dan katabolisis fibrin di dalam alveoli. Selain itu, kadar D-dimer plasma dapat ditingkatkan dengan aktivasi proses pembekuan darah, aktivasi ini disebabkan oleh endotoksin dalam patogen Gram-negatif yang memicu pneumoni. Pada Beberapa studi menemukan bahwa kadar D-dimer plasma pasien rawat jalan, pasien

rawat inap dan pasien perawatan intensif berkorelasi positif dengan tingkat keparahan pneumonia mereka.^{6,7,8}

Ribelles et al menemukan rata-rata kadar D-dimer sebesar $2438,1 \pm 2158,1$ ng / mL pada kelompok Pneumonia berat, $912,6 \pm 512,6$ ng / mL pada kelompok Pneumonia ringan dan $387,94 \pm 99,56$ ng / mL pada kelompok kontrol; hasilnya signifikan secara statistik. Kadar D-dimer plasma ditemukan signifikan secara statistik pada kelompok rawat inap daripada kelompok rawat jalan. Beberapa penelitian telah meneliti hubungan antara kadar D-dimer plasma dan luasnya penyakit di paru-paru. Levi et al. melaporkan korelasi antara tingkat penyakit paru, gambaran radiologis dan kadar D-dimer plasma pada pasien pneumonia berat. Ribelles et al. menyarankan bahwa kadar D-dimer plasma lebih tinggi pada pasien dengan pneumonia lobar atau multilobar dibandingkan pada pasien dengan pneumonia segmental. Tidak ada hubungan yang terdeteksi antara tingkat D-dimer plasma yang tinggi dan baik sejauh mana radiologis penyakit, mikroorganisme yang ada atau antibiotik yang sebelumnya diberikan. Ribelles dkk. menemukan korelasi yang kuat antara angka kematian dan kadar D-dimer serum pada pasien Pneumonia. Beberapa peneliti telah menyarankan bahwa peningkatan kadar D-dimer plasma terkait dengan tingkat pneumonia karena skor PSI dan APACHE

II terkait erat dengan tingkat kematian. Penggunaan dosis profilaksis LMWH sekarang direkomendasikan oleh International Society on Thrombosis dan Haemostasis (ISTH) untuk semua pasien COVID19 yang dirawat di rumah sakit, kecuali mereka memiliki perdarahan atau jumlah trombosit $<25 \times 10^9 / L$. Begitu pula dengan American Society of Hematology (ASH) menyatakan bahwa semua pasien rawat inap dengan COVID-19 harus menerima tromboprofilaksis farmakologis dengan LMWH atau fondaparinux, kecuali jika terjadi peningkatan risiko perdarahan.^{6,7,8} Di antara kasus kematian, skor maksimal pada parameter DIC berada pada pengukuran D-dimer (85,7% dibandingkan dengan 23,8% dalam jumlah trombosit, 28,6% pada fibrinogen, dan 47,6% di PT. Pengamatan ini menunjukkan bahwa hiperfibrinolisis sekunder setelah aktivasi koagulasi berperan dominan dalam koagulopati terkait COVID-19. Temuan ini bisa menjelaskan bahwa gambaran klinis COVID-19 berat ditandai dengan ARDS, syok, dan koagulopati. Patologis ARDS terkait sepsis bakteri digambarkan sebagai edema alveolar dan interstitial berat dengan sejumlah besar infiltrasi neutrofil bersama dengan peningkatan permeabilitas vaskular. Studi terbaru menemukan bahwa infiltrasi neutrofil ke dalam alveoli, perangkap neutrophil ekstraseluler, dan pembentukan trombus di mikrovaskulatur

paru berkontribusi pada cedera alveolar dan edema interstitial, dan peningkatan kerusakan vaskular pada ARDS terkait sepsis. Luo et al melaporkan kerusakan mencolok dari pembuluh darah termasuk penebalan dinding, stenosis lumen vascular. Respon inflamasi pada monosit dan makrofag telah dikaitkan dengan produksi trombin, dan penghambatan aktivitas trombin dapat menjadi sepsis yang memodulasi kaskade koagulasi termasuk antitrombin dan trombomodulin rekombinan. Kedua menekan peradangan berlebih dan menghambat pembentukan dari "immuno-thrombus".¹¹

LMWH berpotensi melalui pencegahan VTE tetapi juga melalui penekanan mikrotrombosis. Lin et al juga merekomendasikan penggunaan LMWH untuk pasien dengan nilai D-dimer 4 kali lebih tinggi. Namun, dosis LMWH yang dianjurkan belum ditentukan. Selain heparin, nafamostat mesylate, inhibitor protease serin sintesis, juga dikenal memiliki aktivitas antikoagulan.^{6,7,8}

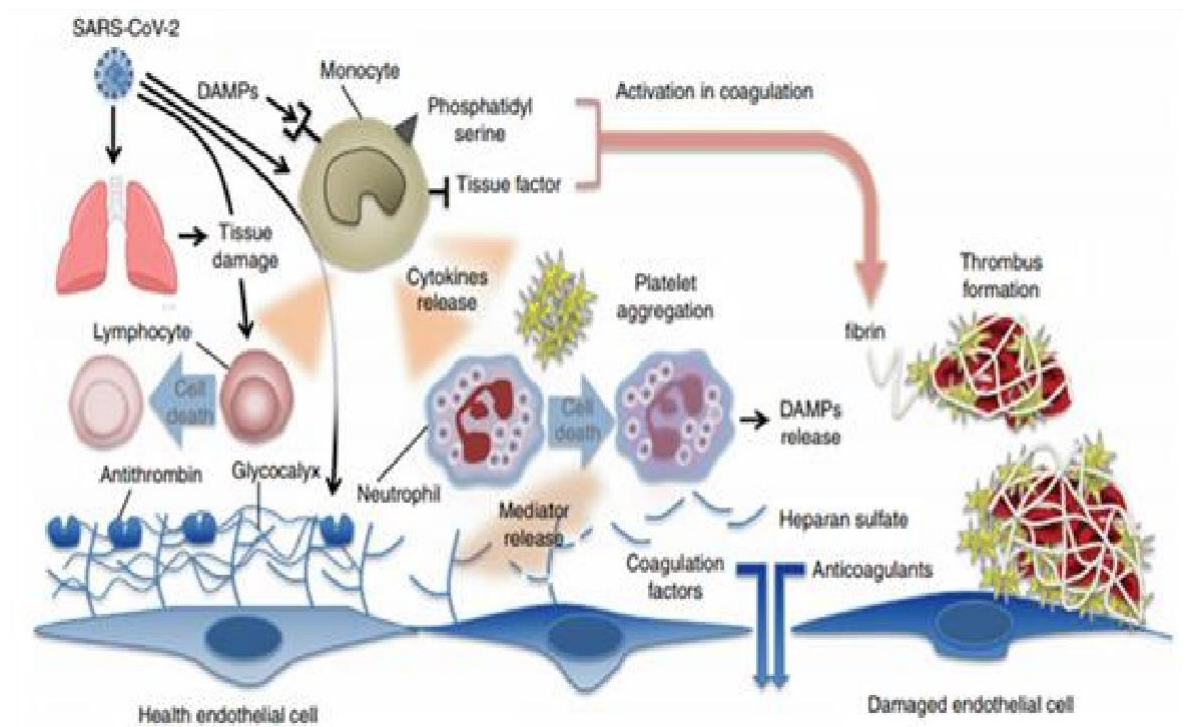
Selain itu, konsentrasi plasma aktivator plasminogen tipe jaringan (t-PA) 6 kali lebih tinggi pada pasien coronavirus 1 (SARS-CoV-1) dengan pneumonia berat dibandingkan pada pasien tanpa infeksi. Peradangan memicu cedera sel endotel yang menyebabkan pelepasan aktivator plasminogen massif dan degradasi yang bisa menjelaskan konsentrasi tinggi pada D-dimer. Pasien COVID-19 yang kritis

dilaporkan mengalami emboli paru, tromboemboli dan trombosis arteri. Insiden komplikasi tromboemboli berkisar dari 5% hingga 15%. Studi kohort awal menunjukkan bahwa kejadian komplikasi tromboemboli pada pasien dengan COVID-19 adalah 35–45%. Sebuah penelitian oleh Klok, et al dari Belanda menyatakan bahwa 31% pasien COVID-19 yang dirawat di intensive care unit (ICU) mengalami komplikasi trombosis seperti VTE, infark miokard, stroke iskemik dan emboli arteri sistemik meskipun telah mendapatkan dosis thromboprolifaksis standar. Dari kelompok pasien tersebut, sekitar 80% di antaranya bermanifestasi sebagai emboli paru. Konsentrasi fibrinogen rata-rata pada pasien dengan COVID-19 mungkin berada di batas atas normal sebagai respons fase akut. Namun, terjadi penurunan mendadak dalam fibrinogen plasma yang diamati sesaat sebelum kematian di sejumlah pasien COVID-19 di Cina.^{8,9}

Dengan demikian, pasien COVID-19 berat dengan high risk VTE dengan risiko kematian, terapi antikoagulan memperbaiki prognosinya. Studi pada SARS menunjukkan virus bereplikasi di saluran napas bawah diikuti dengan respons sistem imun bawaan dan spesifik. Pada tahap pertama terjadi kerusakan difus alveolar, makrofag, dan infiltrasi sel T dan proliferasi pneumosit tipe 2. Padarontgen toraks diawal tahap infeksi terlihat infiltrat

pulmonar seperti bercak- bercak. Pada Tahap kedua, organisasi terjadi sehingga terjadi perubahan infiltrat atau konsolidasi luas di paru. Infeksi tidak sebatas di sistem pernapasan tetapi virus juga bereplikasi di enterosit sehingga menyebabkan diare dan luruh di feses, juga urin dan cairan tubuh lainnya. Studi terbaru menunjukkan peningkatan sitokin proinflamasi di serum seperti IL1B, IL6, IL12, IFN γ , IP10, dan MCP1 dikaitkan dengan inflamasi di paru dan kerusakan luas di jaringan paru-paru pada pasien dengan SARS. Peningkatan sitokin proinflamasi, peningkatan kadar pola molekuler terkait kerusakan, mekanisme kematian sel dan kerusakan endotel vaskular adalah penyebab utama gangguan koagulasi pada infeksi yang berat (Gambar 1). Peningkatan kadar

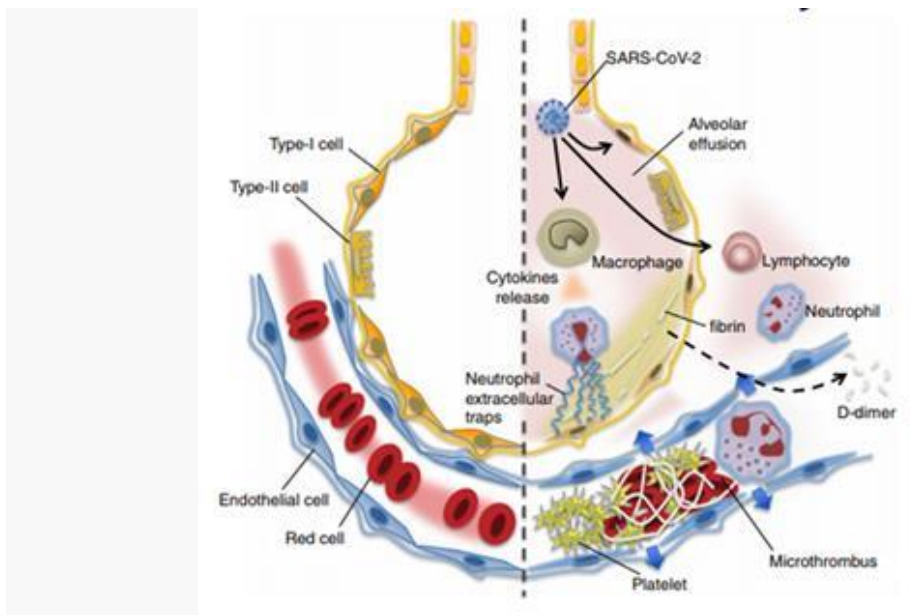
biomarker terkait fibrin, serta PT dan aPTT yang berkepanjangan sering dikenali pada COVID-19, tetapi derajatnya kurang dibandingkan dengan koagulopati atau DIC yang diinduksi sepsis bakteri. Virulensi virus dan reaksi inang menentukan gejala dan hasil klinis. Mekanisme ini sama dengan infeksi bakteri bagaimanapun, respon dari sistem limfatik lebih menonjol dengan infeksi virus. TNF menstimulasi apoptosis limfosit yang menyebabkan penipisan limfoid di kelenjar getah bening, dan limfopenia konsisten pada pasien COVID-19. Aktivasi sistem kekebalan merangsang ekspresi faktor jaringan pada monosit atau makrofag dan sel endotel vaskular. Kaskade koagulasi dimulai terutama oleh faktor jaringan pada permukaan sel.^{12,13}



Gambar 5. Mechanism activation coagulation in COVID -19.¹³

Kadar D-dimer plasma dapat ditingkatkan dengan aktivasi proses pembekuan darah, aktivasi ini disebabkan oleh endotoksin dalam patogen Gram- negatif yang memicu pneumonia. Studi ini menemukan bahwa kadar D-dimer plasma pasien pneumonia rawat jalan, pasien rawat inap dan pasien perawatan intensif berkorelasi positif dengan tingkat beratnya pneumonia. Pada paru-paru yang tidak rusak, aliran darah lancar dan oksigenasi efektif. Covid-19 infeksi menyebabkan reaksi peradangan

hebat. Kerusakan jaringan paru-paru diinduksi oleh aktivasi limfosit dan neutrophil yang tidak terkontrol. Pada paru-paru yang rusak, virulensi Covid-19 atau terus berlanjut menyebabkan reaksi inflamasi paru mikrotrombus, kerusakan endotel, dan kebocoran vaskular. Terjadi pembentukan trombi fibrinolisis kuat karena kapasitas fibrinolitik. Fibrin terdegradasi fragmen (D-dimer) ke dalam darah dan terdeteksi dalam sampel darah³



Gambar 6. In the undamaged lung (left), smooth blood flow and the effective oxygenation is recognized. COVID-19 infection causes an intense inflammatory reaction. ¹³

Guneysel dkk. 17 mempelajari 51 pasien CAP dan kelompok kontrol yang sehat. Mereka menemukan rata-rata kadar D-dimer sebesar $2438,1 \pm 2158,1$ ng / mL pada kelompok pneumonia berat, $912,6 \pm 512,6$ ng / mL pada kelompok pneumonia ringan dan $387,94 \pm 99,56$ ng / mL pada

kelompok kontrol; hasilnya signifikan secara statistik. Ribelles et al.¹⁸ menemukan bahwa peningkatan kadar D-dimer plasma berkorelasi dengan PSI; hasil juga signifikan secara statistik. Chalmers juga menemukan bahwa peningkatan kadar D-dimer berkorelasi dengan PSI. Chalmers juga melaporkan pasien pneumonia CAP

pada PSI kelas IV dan V yang memiliki kadar D-dimer plasma lebih tinggi dari 2000 ng / mL memiliki risiko kematian yang lebih tinggi.^{8,9,11}

Penggunaan dosis profilaksis LMWH sekarang direkomendasikan oleh International Society on Thrombosis, dibandingkan dengan tingginya kejadian trombotik, komplikasi perdarahan sangat jarang terjadi COVID-19 dan terapi antikoagulan standar bisa sangat dianjurkan (ISTH) untuk semua pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, kecuali mereka memiliki perdarahan atau trombosit dibawah $25 \times 10^3/\mu\text{L}$. Begitu pula dengan American Society of Hematology (ASH) menyatakan bahwa semua pasien rawat inap dengan COVID-19 harus menerima tromboprofilaksis farmakologis dengan LMWH atau fondaparinux, kecuali jika terdapat risiko perdarahan.^{10,11}

RINGKASAN

Informasi tentang koagulopati pada COVID-19 masih terus berkembang. Namun bukti menunjukkan bahwa gangguan koagulasi trombotik adalah cukup umum dalam kasus yang berat. Insiden trombositopenia relatif rendah dibandingkan dengan syok septik, sedangkan D-dimer lebih sensitif daripada penanda koagulasi lainnya dan lebih berharga untuk derajat keparahan. Dibandingkan dengan tingginya kejadian kejadian trombotik, komplikasi perdarahan

sangat jarang terjadi pada pasien COVID-19 dan karenanya terapi antikoagulan standar bisa sangat dianjurkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–13.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323:1061–9.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.

4. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;0.
5. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–62.
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, KantKM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020;1–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291094>.
8. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deepvenous thrombosis among patients in medical intensivecare. *JAMA* 1995;274:335-337.
9. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deepvenous thrombosis among patients in medical intensivecare. *JAMA* 1995;274:335-337.
10. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology* 11th ed. Mississippi: Elsevier; 2006. Kesteven P. *Epidemiology of Venous Thrombosis.* In: Labropoulos N, Stansby G, editors. *Venous and Lymphatic Diseases.* New York, NY 1001: Taylor & Francis Group; 2006.
11. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samana CM, Lassen MR, ColwellCW: *Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* (8th Edition), *Chest* 2008, 133;381S-453S. Samama MM, Kleber FX. An update on prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients. *Thrombosis Journal* 2006; 4:8 doi:10.1186/1477-9560-4-8.
12. Oesman F, Setiabudy RD. *Fisiologi Hemostasis dan Fibrinolisis.* Dalam Rahajuningsih D Setiabudy (editor). *Hemostasis dan Trombosis.* Edisi ketiga. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007. hal.1-15.

13. Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Molecular Biology and Biochemistry of the Coagulation Factors and Pathways of Hemostasis. In Beutler, Lichtman MA, Coller, Kipps TJ, Seligsohn (eds), Williams' Hematology, 7th Edition, McGraw-Hill, New York, New York, Chapter 106, 1665-1694, 2006.
14. Bhatti A, Labropoulos N. The Pathophysiology of Deep Venous Thrombosis. In: Labropoulos N, Stansby G, editors. Venous and lymphatic diseases. New York, NY 10016: Taylor & Francis Group; 2006. P. 131-6.
15. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000 (Mar 27);160(6):809±15.
16. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107(Suppl):I4-I8.
17. Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B. Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. Ann Intern Med 1982;96:561- 565.
18. Fei Zhou and colleagues. The clinical course and mortality risk for adults with COVID-19 severe enough to require hospitalization. The Lancet,

March 17, 2020. Corrado Lodigiana, b,*, Giacomo Iapichino, Luca Carenzoc, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Elsevier. Thrombosis Research 191 (2020) 9–