

KARYA AKHIR

**PERAN D-DIMER DAN *PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1* (PAI-1)
PADA COVID-19 *ASSOCIATED COAGULOPATHY***



Ummi Nafi'atil Ilmi

011818156309

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

KARYA AKHIR

**PERAN D-DIMER DAN *PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1* (PAI-1)
PADA COVID-19 *ASSOCIATED COAGULOPATHY***

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

Dalam rangka memenuhi persyaratan
Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik

Pada

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

RSUD Dr. Soetomo Surabaya

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

LEMBAR PENGESAHAN

KARYA AKHIR

**“PERAN D-DIMER DAN *PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1*
(PAI-1) PADA COVID-19 *ASSOCIATED COAGULOPATHY*”**

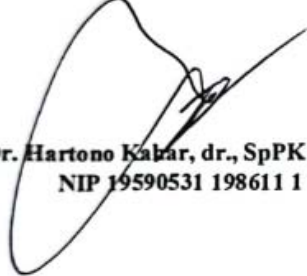
Peneliti :

Umami Nafi’atil Ilmi, dr

Karya akhir ini telah diuji oleh Tim Penguji dalam rangka memenuhi persyaratan
Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Senin, 19 Desember 2022

Pembimbing I


Dr. Hartono Kahar, dr., SpPK (K), MQIH
NIP 19590531 198611 1 1001

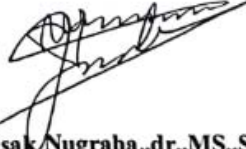
Pembimbing II


Arifoel Hajat, dr., SpPK (K)
NIP 19631110 199603 1 003

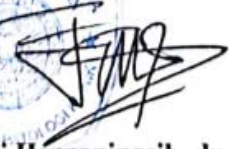
**Ketua Program Studi
Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD DR SOETOMO**


Dr. Puspa Wardhani, dr., SpPK (K)
NIP 19750225 200604 2 001

**Kepala Urusan Litbang
Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD DR SOETOMO**


Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., SpPK(K)
NIP 19560214 198502 1 001

**Ketua Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD Dr. SOETOMO Surabaya**


Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)
NIP 19731220 200501 2 001

Karya Akhir ini diujikan pada tanggal 19 Desember 2022 dengan susunan penguji sebagai berikut :

1. Dr. Yetti Hernaningsih, dr., SpPK(K)
2. Dr. Puspa Wardhani, dr., SpPK(K)
3. M. Robiul Fuadi, dr., SpPK(K)

Pembimbing Statistik:

Atika, S.si, M.Kes

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ummi Nafi'atil Ilmi,dr

NIM : 011818156309

Status : Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Menyatakan bahwa karya tulis ini adalah asli karya penulis dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan suatu perguruan tinggi dan Lembaga Pendidikan lainnya. Semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar dalam tulisan dan daftar Pustaka.

Surabaya,19 Desember 2022

Yang membuat pernyataan,



Ummi Nafi'atil Ilmi

NIM 011818156309

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji bagi Allah SWT atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul “**Peran D-dimer dan Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Pada COVID-19 Associated Coagulopathy**”. Terima kasih sebesar-besarnya dan rasa hormat yang tulus Saya ucapkan kepada Dr. Hartono Kahar, dr.,SpPK(K), MQIH, Arifoel Hajat, dr., SpPK (K) selaku pembimbing yang telah memberikan dorongan, bimbingan, bantuan, petunjuk dan saran yang sangat bermanfaat mulai dari penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga penulisan karya akhir ini selesai. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan beliau dengan balasan yang berlipat ganda. Karya akhir ini dapat terselesaikan dengan dukungan dari keluarga, pembimbing, para guru dan kerjasama dari banyak pihak.

Ucapan terima kasih setulus-tulusnya dan penghargaan setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada:

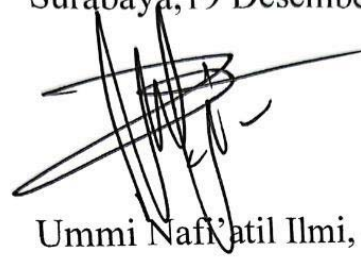
1. **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga** dan jajarannya atas kesempatan, dukungan dan fasilitas yang diberikan kepada Saya sehingga dapat menempuh pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di Universitas Airlangga.
2. **Direktur RSUD Dr. Soetomo** yang telah memberikan ijin untuk menggunakan fasilitas rumah sakit dalam rangka melaksanakan tugas selama pendidikan spesialis ini.
3. **Dr. Hartono Kahar, dr., SpPK(K)-MQIH** sebagai Pembimbing I dan selaku Kepala Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr Soetomo Surabaya serta pembimbing karya akhir saya atas segala dorongan, arahan, bimbingan, serta perkenanannya sehingga saya dapat belajar di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Surabaya.
4. **Arifoel Hajat, dr.,SpPK (K)** sebagai Pembimbing II yang telah memberikan dorongan, arahan, bantuan serta saran yang sangat bermanfaat mulai dari penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian, hingga penulisan karya akhir ini.

5. **Dr. Yetti Hernaningsih, dr., SpPK(K)** sebagai Kepala Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta sebagai penguji karya akhir saya atas dorongan semangat, bimbingan dan bantuan selama saya menempuh pendidikan.
6. **Dr. Puspa Wardhani, dr., SpPK(K)** sebagai Ketua Program Studi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya serta sebagai penguji karya akhir saya, atas segala dorongan, arahan dan bimbingan selama saya menempuh pendidikan.
7. **M. Robiul Fuadi, dr., SpPK(K)** sebagai Kepala Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Surabaya serta sebagai penguji karya akhir saya atas segala dorongan, arahan, bimbingan serta perkenanannya sehingga saya dapat belajar di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Surabaya.
8. **Dr. Paulus Budiono Notopuro, dr., SpPK(K)** sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya atas arahan dan bimbingannya selama saya menempuh pendidikan.
9. **Prof. Dr. Aryati, dr., MS., SpPK (K), Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., SpPK(K), Prof. Dr. Prihatini, dr., SpPK(K), Prof. SP Edijanto, dr., SpPK(K), Prof. Dr. Suprpto Ma'at, Drs, MS., Apt** sebagai Guru Besar Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya yang dengan penuh kesabaran membimbing saya dalam memahami pengetahuan patologi klinik.
10. **Ibu Atika, S.si, M.Kes** Dosen Departemen IKM-KP Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya sebagai Konsultan Statistik atas bimbingan metodologi penelitian dan analisis statistic pada penelitian ini.
11. Seluruh staf pengajar (**Dr. Sidarti Soehita, dr., MS, SpPK(K), Fery H. Soedewo, dr., MS, SpPK(K), Djoko Marsudi, dr., SpPK, Yolanda Proboboesodo, dr., SpPK, drg. Sri Sastridewi, Leonita Anniwati, dr., SpPK(K), IGAA Putri Sri Rejeki, dr., SpPK(K), Ferdy Royland Marpaung, dr., SpPK (K), Yulia Nadar Indrasari, dr., SpPK, Yessy Puspitasari, dr., SpPK(K), Munawaroh fitriah, dr.SpPK (K) dan Dwi**

- Rahajuningsih, dr., SpPK**) atas segala bantuan dan bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di SMF Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo.
12. Seluruh karyawan dan karyawan Instalasi Patologi Klinik atas bantuannya pada penelitian ini.
 13. Teruntuk suami tercinta **Mahindra Drajat Utomo, S.si, MM** yang telah mengizinkan dan merestui saya untuk menempuh pendidikan serta atas segala dukungan dan kesabarannya selama saya menyelesaikan penelitian karya akhir ini, serta kepada anakku tersayang Maryam Fadlia Karima atas segala doa, kasih sayang, dorongan semangat dan kesabarannya selama saya menempuh pendidikan.
 14. Kepada kedua orang tua saya **Rahayu Wijayanti, Ir. Hanafi Saleh, MM** serta ketiga saudara kandung saya **Ummi Ashim Azzahra, Ummi Amalia Radhiani, Muhammad Farras Syaifullah** atas segala dukungan, bantuan serta kasih sayang yang selalu mendoakan, memberi semangat, perhatian, dukungan moral, yang tiada terkira selama pendidikan ini.
 15. Teman-teman angkatan Micin: **dr.Victoria, dr.Dwita, dr.Kustiah, dr.Prafa, dr.Wully, dr.Sylvia, dr.Devi, dr.Cynthia** atas seluruh dukungan, semangat, bantuan dan doanya selama menempuh pendidikan spesialisasi ini
 16. Senior – senior yang baik hati : **dr. Harida Zahraini, dr. Herlinda Luhulima, dr Maya Esther, dr. Oetama** dan seluruh teman-teman **PPDS Patologi Klinik** yang telah banyak membantu dan bekerja sama dalam menyelesaikan penelitian ini dan dalam keseharian Saya dalam menempuh pendidikan ini.
 17. **Mbak Lala** dan **mbak Nita**, analis di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo, terimakasih atas bantuan dan kerjasamanya.
 18. **PT Dimensi Citra Semesta**, atas bantuan dan kerjasamanya selama dilakukan penelitian karya akhir ini.
 19. Seluruh pasien yang telah menjadi “Guru” saya yang luar biasa selama saya menempun pendidikan ini.
 20. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Akhir kata penulis mohon maaf kepada semua pihak atas kesalahan dan kekurangan dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan laporan karya akhir ini. Kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat diharapkan untuk perbaikan dan kesempurnaan karya akhir ini. Semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua. Semoga Allah SWT membalas semua budi baik yang telah diberikan kepada saya.

Surabaya, 19 Desember 2022

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and strokes, positioned above the printed name.

Umami Nafi'atil Ilmi, dr.

ABSTRAK

PERAN D-DIMER DAN *PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1* (PAI-I) PADA COVID-19 ASSOCIATED COAGULOPATHY

Pendahuluan : Pasien COVID-19 derajat berat mengalami kondisi hiperkoagulabilitas yang disertai dengan gangguan fibrinolisis. Kondisi ini disebut dengan COVID-19 *associated coagulopathy* (CAC). Kondisi hiperkoagulabilitas salah satunya ditandai dengan peningkatan nilai D-dimer, dan salah satu disregulasi sistem fibrinolisis ditandai dengan peningkatan nilai PAI-I. TEG merupakan tes vikoelastik yang dapat menilai secara cepat kondisi hiperkoagulasi dan hiperfibrinolisis secara bersamaan pada CAC. Mekanisme terjadinya CAC masih belum jelas. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis peran D-dimer dan PAI-I pada COVID-19 *associated coagulopathy*.

Metode: Penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional*, populasi penelitian adalah pasien COVID-19 yang di rawat di RIK-1 RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Juli 2020- Desember 2020. Pengambilan sampel secara *consecutive sampling*, sampel adalah pasien COVID-19 derajat berat. Pemeriksaan PAI-I menggunakan metode *sandwich* ELISA, pemeriksaan D-dimer menggunakan metode imunoturbidimetri, menggunakan alat Sysmex CS 2500, kondisi hiperkoagulasi maupun hiperfibrinolisis ditentukan berdasarkan hasil TEG. Menentukan perbedaan D-dimer *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1) pada pasien COVID-19 dengan hiperkoagulasi, seimbang, dan hiperfibrinolisis diuji dengan *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney*. Uji korelasi D-dimer dan PAI-I pada kelompok hiperkoagulasi dan hiperfibrinolisis dengan parameter TEG diuji dengan korelasi *Spearman*.

Hasil : Sampel pada penelitian didapatkan total 83 pasien, terdiri dari 59 pasien kelompok hiperkoagulasi dan 24 pasien kelompok hiperfibrinolisis. Hasil data penelitian tidak terdapat perbedaan bermakna nilai D-dimer dan PAI-I pada kelompok hiperkoagulasi, seimbang, maupun hiperfibrinolisis ($p > 0,05$). Nilai D-dimer didapatkan perbedaan bermakna dengan parameter TEG MA dengan arah hubungan negatif ($p < 0,05$). D-dimer pada kelompok MA > 70 mm berbeda bermakna dengan kelompok MA 50-70 mm dan MA < 50 mm. pada PAI-I terdapat perbedaan bermakna dengan parameter TEG α *angle* ($p < 0,05$). Hasil uji korelasi D-dimer hanya berhubungan bermakna dengan parameter TEG MA dengan kekuatan hubungan lemah dan arah hubungan negatif. PAI-I tidak berhubungan bermakna dengan semua parameter TEG.

Kesimpulan : D-dimer dan PAI-I bukan merupakan peranan vital atau dominan pada koagulopati pasien COVID-19 derajat berat baik pada kondisi hiperkoagulasi, seimbang, maupun hiperfibrinolisis.

Kata kunci : D-dimer, PAI-I, COVID-19 *Associated Coagulopathy*

ABSTRACT

ROLE OF D-DIMER AND PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 (PAI-I) IN COAGULOPATHY ASSOCIATED WITH COVID-19

Introduction: Patients with severe degree of COVID-19 have hypercoagulable state accompanied by impaired fibrinolysis. This condition is called COVID-19-associated coagulopathy (CAC). One of the hypercoagulable states is characterized by an increase in the D-dimer value, and one of the dysregulations of the fibrinolytic system is characterized by with an increase in the value of PAI-I. TEG is a viscoelastic test that can quickly assess hypercoagulable states and hyperfibrinolysis simultaneously in CAC. The mechanism by which CAC occurs is still unclear. The purpose of this study was to analyze the role of D-dimer and PAI-I in coagulopathy associated with COVID-19.

Methods: Observational analytic study with a cross-sectional design, the study population was COVID-19 patients treated at RIK-1 RSUD Dr. Soetomo Surabaya for the period July 2020 - December 2020. Consecutive sampling was taken, the samples were patients with severe degree of COVID-19. Examination of PAI-I levels used the sandwich ELISA method, examination of D-dimer levels used the immunoturbidimetric method, used the Sysmex CS 2500, hypercoagulable and hyperfibrinolytic conditions were determined based on TEG results. Menentukan perbedaan D-dimer *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1) pada pasien COVID-19 dengan hiperkoagulasi, seimbang, dan hiperfibrinolisis diuji dengan *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney*. Uji korelasi D-dimer dan PAI-I pada kelompok hiperkoagulasi dan hiperfibrinolisis dengan parameter TEG diuji dengan korelasi *Spearman*.

Results: Sample in the study obtained a total of 83 patients, consisting of 59 patients in the hypercoagulation group and 24 patients in the hyperfibrinolysis group. 0.05). The D-dimer value was significantly different from the TEG MA parameter with a negative relationship ($p < 0.05$). D-dimer in the MA > 70 mm group was different from the MA 50-70 mm and MA < 50 mm groups. in PAI-I there is a significant difference with the TEG parameter α angle ($p < 0.05$). The results of the D-dimer correlation test only had a significant relationship with the TEG MA parameter with a weak relationship strength and a negative correlation direction. PAI-I has no significant correlation with all TEG parameters.

Conclusion: D-dimer and PAI-I do not play a vital or dominant role in the coagulopathy of patients with severe degrees of COVID-19, whether in hypercoagulable, balanced or hyperfibrinolytic conditions.

Keywords: D dimer, PAI-I, COVID-19 Associated Coagulopathy

RINGKASAN

Pasien COVID-19 derajat berat mengalami kondisi hiperkoagulabilitas yang disertai dengan gangguan fibrinolisis. Kondisi ini disebut dengan COVID-19 *associated coagulopathy* (CAC). Kondisi hiperkoagulabilitas salah satunya ditandai dengan peningkatan nilai D-dimer. Nilai D-dimer digunakan sebagai panduan pemberian terapi pada COVID-19 *associated coagulopathy* (CAC). D-dimer telah menjadi pemeriksaan yang sangat penting pada CAC, tetapi masih menjadi tes yang kontroversial. D-dimer tidak hanya menjadi biomarker untuk koagulasi tetapi juga fibrinolisis. Salah satu disregulasi sistem fibrinolisis ditandai dengan peningkatan nilai PAI-I. Pemeriksaan tunggal D-dimer maupun PAI-I saja tidak dapat menggambarkan kondisi koagulasi dan fibrinolisis secara bersamaan pada pasien CAC, sehingga diperlukan pemeriksaan tambahan seperti TEG. TEG merupakan tes vikoelastik yang dapat menilai secara cepat kondisi hiperkoagulasi dan hiperfibrinolisis secara bersamaan pada CAC. Mekanisme terjadinya CAC masih belum jelas. Pemeriksaan D-dimer, PAI-I, dan TEG secara bersamaan diharapkan dapat memberikan informasi tambahan mengenai aktivitas koagulasi dan fibrinolisis pada CAC. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis peran D-dimer dan PAI-I pada COVID-19 *associated coagulopathy*.

Penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional*, populasi penelitian adalah pasien COVID-19 yang di rawat di RIK-1 RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Juli 2020 - Desember 2020. Pengambilan sampel secara *consecutive sampling*, sampel adalah pasien COVID-19 derajat berat. Pemeriksaan kadar PAI-I menggunakan metode *sandwich* ELISA, pemeriksaan kadar D-dimer menggunakan metode imunoturbidimetri, menggunakan alat Sysmex CS 2500, kondisi hiperkoagulasi maupun hiperfibrinolisis ditentukan berdasarkan hasil TEG. Menentukan perbedaan D-dimer *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1) pada pasien COVID-19 dengan hiperkoagulasi, seimbang, dan hiperfibrinolisis diuji dengan *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney*. Uji korelasi D-dimer dan PAI-I pada kelompok hiperkoagulasi dan hiperfibrinolisis dengan parameter TEG diuji dengan korelasi *Spearman*.

Jumlah sampel pada penelitian ini didapatkan total 83 pasien, terdiri dari 59 pasien kelompok hiperkoagulasi dan 24 pasien kelompok hiperfibrinolisis. Hasil data penelitian tidak terdapat perbedaan bermakna nilai D-dimer dan PAI-I pada kelompok hiperkoagulasi, seimbang, maupun hiperfibrinolisis ($p > 0,05$). Nilai D-dimer didapatkan perbedaan bermakna dengan parameter TEG MA dengan arah hubungan negatif ($p < 0,05$). D-dimer pada kelompok MA > 70 mm berbeda bermakna dengan kelompok MA 50-70 mm dan MA < 50 mm. Median D-dimer pada kelompok MA > 70 adalah 1440, median D-dimer pada kelompok MA 50 - 70 adalah 3575, dan median D-dimer pada kelompok MA < 50 adalah 10.040. Pada PAI-I terdapat perbedaan bermakna dengan parameter TEG α *angle* ($p < 0,05$).

Nilai PAI-1 (median 221) pada kelompok parameter TEG α *angle* 22-58 berbeda bermakna dengan nilai PAI-I (median 172,6) pada parameter α *angle* > 58 ($p < 0,05$). Hasil uji korelasi D-dimer hanya berhubungan bermakna dengan parameter TEG MA dengan kekuatan hubungan lemah dan arah hubungan negatif. PAI-I tidak berhubungan bermakna dengan semua parameter TEG.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah D-dimer dan PAI-I tidak didapatkan perbedaan bermakna pada koagulopati pasien COVID-19 derajat berat baik pada kondisi hiperkoagulasi, seimbang, maupun hiperfibrinolisis. Berdasarkan data penelitian tersebut diatas peranan D-dimer dan PAI-I pada koagulopati pasien COVID-19 derajat berat baik pada kondisi hiperkoagulasi, seimbang, maupun hiperfibrinolisis masih belum dapat dijelaskan.

SUMMARY

Patients with severe degree of COVID-19 experience hypercoagulability accompanied by impaired fibrinolysis. This condition is called COVID-19 associated coagulopathy (CAC). One of the hypercoagulability conditions is characterized by an increase in the D-dimer value. The D-dimer value is used to guide therapy in COVID-19 associated coagulopathy (CAC). D-dimer has become a very important test in CAC, but remains a controversial test. D-dimer is not only a biomarker for coagulation but also fibrinolysis. One of the dysregulations of the fibrinolytic system is characterized by an increase in the PAI-I value. A single D-dimer or PAI-I examination alone cannot describe coagulation and fibrinolytic conditions simultaneously in CAC patients, so additional tests such as TEG are needed. TEG is a viscoelastic test that can quickly assess hypercoagulable state and hyperfibrinolysis simultaneously in CAC. The mechanism by which CAC occurs is still unclear.

Observational analytic study with a cross-sectional design, the study population was COVID-19 patients treated at RIK-1 RSUD Dr. Soetomo Surabaya for the period July 2020 - December 202. Consecutive sampling was taken, the samples were patients with severe degree of COVID-19. Examination of PAI-I levels used the sandwich ELISA method, examination of D-dimer levels used the immunoturbidimetric method, used the Sysmex CS 2500, hypercoagulable and hyperfibrinolytic conditions were determined based on TEG results. Menentukan perbedaan D-dimer *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1) pada pasien COVID-19 dengan hiperkoagulasi, seimbang, dan hiperfibrinolisis diuji dengan *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney*. Uji korelasi D-dimer dan PAI-I pada kelompok hiperkoagulasi dan hiperfibrinolisis dengan parameter TEG diuji dengan korelasi *Spearman*.

The number of samples in this study obtained a total of 83 patients, consisting of 59 patients in the hypercoagulation group and 24 patients in the hyperfibrinolysis group. The results of the study data showed no significant difference in D-dimer and PAI-I values in the hypercoagulable, balanced, or hyperfibrinolytic groups ($p > 0.05$). The D-dimer value was significantly different from the TEG MA parameter with a negative relationship ($p < 0.05$). The D-dimer in the MA > 70 mm group was different from the MA 50-70 mm and MA < 50 mm groups. The median D-dimer in the MA > 70 group was 1440, the median D-dimer in the MA 50 - 70 group was 3575, and the median D-dimer in the MA < 50 group was 10,040. In PAI-I there is a significant difference with the TEG parameter α angle ($p < 0.05$). The PAI-I value (median 221) in the TEG α angle 22-58 parameter group was significantly different from the PAI-I value (median 172.6) in the α angle parameter > 58 ($p < 0.05$). The results of the D-dimer correlation test only had a significant relationship with the TEG MA parameter with a weak relationship

strength and a negative relationship direction. PAI-I has no significant relationship with all TEG parameters.

The conclusion of this study was that D-dimer and PAI-I did not have a significant difference in coagulopathy in patients with severe degrees of COVID-19, whether in hypercoagulable, balanced, or hyperfibrinolytic conditions. Based on the research data above, the role of D-dimer and PAI-I in the coagulopathy of patients with severe COVID-19 in hypercoagulable, balanced, and hyperfibrinolytic conditions is unclear.

DAFTAR ISI

SAMPUL LUAR.....	i
SAMPUL DALAM.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
SUMMARY	xiv
DAFTAR ISI.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR TABEL.....	xxi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxii
DAFTAR SINGKATAN	xxiii
BAB I	1
PENDAHULULAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB 2.....	6
TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 SARS-CoV-2.....	6
2.2 Patofisiologi COVID-19 <i>Associated Coagulopathy</i>	7
2.2.1 SARS-CoV-2 dan Inflamasi.....	7
2.2.2 SARS-CoV-2 dan Kerusakan Sel Endotel.....	10
2.2.3 SARS-CoV-2 dan Aktivasi Platelet	11
2.2.4 SARS-CoV-2 dan Renin Angiotensin Sistem (RAS)	13

2.2.5	SARS-CoV-2 dan Bradikinin.....	15
2.2.6	Interaksi antara RAS, Bradikinin, dan Fibrinolisis pada COVID-19 16	
2.2.7	Hiperkoagulasi dan Hipofibrinolisis	18
2.3	Diagnosa COVID-19 Associated Coagulopathy	20
2.4	D-dimer.....	21
2.4.1	Sintesis D-dimer.....	22
2.4.2	D-dimer dan COVID-19	23
2.4.3	Pemeriksaan laboratorium D-dimer	25
2.5	Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)	26
2.5.1	Sintesis Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1).....	27
2.5.2	Fungsi Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)	28
2.5.3	PAI-1 Pada Inflamasi dan COVID-19	28
2.5.4	Pemeriksaan Laboratorium	29
2.6	Pemeriksaan Tromboelastografi (TEG)	31
2.7	Kerangka Teori.....	34
2.8	Penjelasan Kerangka Teori.....	35
BAB III.....		37
KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		37
3.1	Kerangka Konseptual	37
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual	37
3.3	Hipotesis Penelitian.....	38
BAB 4.....		39
METODE PENELITIAN.....		39
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	39
4.2	Waktu dan Lokasi Penelitian.....	39
4.2.1	Waktu Penelitian	39
4.2.2	Lokasi Penelitian.....	39
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	39
4.3.1	Populasi Penelitian.....	39
4.3.2	Sampel Penelitian.....	39
4.3.3	Kriteria Inklusi	39
4.3.4	Kriteria Eksklusi.....	40
4.3.5	Besar Sampel.....	40

4.4	Variabel dan Definisi Operasional Variabel Penelitian	40
4.4.1	Identifikasi Variabel.....	40
4.4.2	Definisi Operasional	41
4.5	Prosedur Penelitian.....	43
4.6	Persetujuan Etik.....	43
4.7	Metode Pemeriksaan	43
4.7.1	Kit reagensia.....	43
4.7.2	Prinsip pemeriksaan	44
4.7.3	Prosedur pemeriksaan	44
4.8	Alur Penelitian.....	47
4.9	Analisis Data	47
BAB V		48
HASIL PENELITIAN.....		48
5.1	Pemantapan Mutu Hasil Pemeriksaan PAI-I.....	48
5.2	Karakteristik Subjek Penelitian	48
5.3	Perbedaan D-dimer dan PAI-1 Berdasarkan CAC	49
5.4	Perbedaan Kategori D-dimer Berdasarkan CAC	51
5.5	Perbedaan D-dimer dan PAI-1 Berdasarkan Parameter TEG (R <i>time</i> , K <i>time</i> , α <i>angle</i> , MA, LY 30).....	51
5.6	Hubungan D-dimer dan PAI-1 dengan Parameter TEG (R <i>time</i> , K <i>time</i> , α <i>angle</i> , MA, LY 30).....	53
5.7	Hubungan D-dimer dengan Parameter TEG (R <i>time</i> , K <i>time</i> , α <i>angle</i> , MA, LY 30) Pada Kelompok Hiperkoagulasi dan Hiperfibrinolisis	54
5.8	Hubungan PAI-1 dengan Parameter TEG(R <i>time</i> , K <i>time</i> , α <i>angle</i> , MA, LY 30 Pada Kelompok Hiperkoagulasi dan Hiperfibrinolisis	54
BAB VI		56
PEMBAHASAN		56
6.1	Penjaminan Mutu Hasil Pemeriksaan.....	56
6.2	Karakteristik Pasien Penelitian.....	56
6.3	Perbedaan D-dimer dan PAI-1 Berdasarkan CAC	58
6.4	Perbedaan Kategori D-dimer Berdasarkan CAC	61
6.5	Perbedaan D-dimer dan PAI-1 Berdasarkan Parameter TEG (R <i>time</i> , K <i>time</i> , α <i>angle</i> , MA, LY 30).....	62
6.6	Hubungan D-dimer dan PAI-1 dengan Parameter TEG (R <i>time</i> , K <i>time</i> , α <i>angle</i> , MA, LY 30).....	65

6.7	Hubungan D-dimer dengan Parameter TEG (<i>R time</i> , <i>K time</i> , α <i>angle</i> , MA, LY 30) pada Kelompok Hiperkoagulasi dan Hiperfibrinolisis.....	66
6.8	Hubungan PAI-1 dengan Parameter TEG (<i>R time</i> , <i>K time</i> , α <i>angle</i> , MA, LY 30) pada Kelompok Hiperkoagulasi dan Hiperfibrinolisis.....	66
6.9	Keterbatasan Penelitian	67
BAB VII		68
SIMPULAN DAN SARAN		68
7.1	SIMPULAN.....	68
7.2	SARAN.....	68
DAFTAR PUSTAKA		69
LAMPIRAN.....		75

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Inflamasi karena SARS-CoV-2	9
Gambar 2.2. Sistem Renin Angiotensin (RAS) dan infeksi SARS-CoV-2	14
Gambar 2.3. Interaksi antara Renin Angiotensin (RAS), Bradikinin, dan Fibrinolisis pada COVID-19.....	18
Gambar 2.4. Hiperkoagulasi dan hiperfibrinolisis pada COVID-19.....	19
Gambar 2.5. Proses pembentukan fibrin	23
Gambar 2.6. Gambaran hubungan antara kaskade koagulasi dan TEG	32
Gambar 2.7. TEG <i>decision tree</i>	33
Gambar 2.8. Kerangka Teori.....	34
Gambar 3.1. Kerangka Konseptual.....	37
Gambar 4.1. Alur penelitian	47
Gambar 5.3. Sebaran D-dimer dan PAI-I pada masing-masing kelompok.....	50

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Definisi Operasional.....	41
Tabel 4.2 Kit reagensia.....	43
Tabel 4.3. Pengenceran.....	45
Table 5.2 Karakteristik subjek penelitian.....	49
Table 5.3 Perbedaan D-dimer dan PAI-I berdasarkan CAC	50
Tabel 5.4 Perbedaan kategori D-dimer berdasarkan CAC	51
Tabel 5.5 Perbedaan D-dimer dan PAI-I berdasarkan parameter TEG (<i>R time</i> , <i>K time</i> , α <i>angle</i> , MA, LY30).....	52
Tabel 5.6 Hubungan D-dimer dan PAI-I berdasarkan parameter TEG (<i>R time</i> , <i>K time</i> , α <i>angle</i> , MA, LY30).....	53
Tabel 5.7 Hubungan D-dimer berdasarkan parameter TEG (<i>R time</i> , <i>K time</i> , α <i>angle</i> , MA, LY30) pada kelompok hiperkoagulasi dan hiperfibrinolisis	54
Tabel 5.8 Hubungan PAI-I berdasarkan parameter TEG (<i>R time</i> , <i>K time</i> , α <i>angle</i> , MA, LY30) pada kelompok hiperkoagulasi dan hiperfibrinolisis	55

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penjelasan Penelitian untuk Persetujuan	75
Lampiran 2. Persetujuan Mengikuti Penelitian.....	78
Lampiran 3. Form Persetujuan Tindakan Medis.....	79
Lampiran 4. Pengunduran Diri Sebagai Pasien Penelitian.....	81
Lampiran 5. Analisis Uji Statistik.....	82
Lampiran 6. Data Sampel Penelitian.....	112
Lampiran 7. Sertifikat Etik.....	113
Lampiran 8. Sampel dan hasil alat	114

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin-converting enzyme</i>
ACE 2	: <i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
Ang I	: <i>Angiotensin I</i>
Ang II	: <i>Angiotensin II</i>
ARDS	: <i>Acute respiratory distress syndrome</i>
AT1R	: <i>Angiotensin II type 1 receptor</i>
AT2R	: <i>Angiotensin II type 2 receptor</i>
BK	: <i>Bradykinin</i>
CAC	: <i>COVID-19 Associated Coagulopathy</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus disease 2019</i>
CXCL	: <i>CXC chemokine ligand</i>
DABK	: <i>Des-Arg⁹ Bradykinin</i>
DAMP	: <i>Damage-associated molecular pattern</i>
DD	: <i>D-dimer</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
ECM	: <i>Extracellular matrix</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent assay</i>
FDP	: <i>Fibrinogen / fibrin degradation products</i>
HMWK	: <i>High-molecular-weight-kininogen</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
ISTH	: <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
LMWK	: <i>Low-molecular-weight-kininogen</i>
MOF	: <i>Multi organ failure</i>
MA	: <i>Maximum Amplitudo</i>
NET	: <i>Neutrophil extracellular traps</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PMN	: <i>Polimorfonuklear</i>
PRR	: <i>Pattern recognition receptor</i>
PT	: <i>Prothrombine time</i>
RAAS	: <i>Renin-angiotensin-aldosterone-system</i>

SIC	: <i>Sepsis-induced coagulopathy</i>
TAT	: <i>Thrombin-antithrombin complex</i>
tPA	: <i>Tissue Plasminogen Activator</i>
TEG	: <i>Thromboelastography</i>
TFPI	: <i>Tissue factor pathway inhibitor</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane serine protease 2</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
uPA	: <i>Urokinase Plasminogen Activator</i>
VET	: <i>Viscoelastic test</i>
vWF	: <i>von Willebrand factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>