

# ACUTE COAGULOPATHY IN PRETERM MATERNAL WITH COVID-19: LESSON LEARNED FROM Dr. KARIADI HOSPITAL SEMARANG

Dibyو Mukti Wijaya<sup>1</sup>, Putri Sekar Wiyati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Resident, Obstetric and Gynecology Department, Medical Faculty, Diponegoro University, Semarang, Indonesia

<sup>2</sup>Staff of Obstetric and Gynecology Department, Dr. Kariadi Hospital Semarang, Indonesia

## Abstract

**Introduction :** At the end of pregnancy, pregnant women experience changes in the coagulation profile, including increased clotting factors, decreased natural anticoagulants and decreased activity of fibrinolytic enzymes. These changes are associated with a state of hypercoagulability, and pregnant women are susceptible to the potential risk of thrombosis and DIC. In the third trimester, COVID-19 infection in pregnant women can increase the risk of ketonuria, hypercoagulable states, and hyperfibrinolysis, which can lead to severe complications. It is known that D-Dimer levels in pregnant women with COVID-19 are much higher than in healthy pregnant women.

**Methods :** This study uses an unpaired nominal-nominal analytic observational study with a case-control approach to analyze the relationship between D-Dimer levels and the incidence of prematurity in patients with COVID-19 treated at RSUP Dr. Kariadi during March 2020 to July 2021.

**Results :** Based on general characteristics in this study, population aged <25 (9,8%), 25-35 (84,3 %), >35 (5,9 %) aged with birth weight <1500 (31,4%) , birth weight ranged 1500-2500 (52,9%) ,ranged >2500 (13,7%). There were 15.5% fetal death and 84.5% live birth. Percentage of mild asphyxia was 78.5%, moderate asphyxia 13,7 %, and severe asphyxia 7,8%. subjects with comorbidity such as preeclampsia 5,9% , diabetes mellitus ranged 2%, obese 3,9%. There were 13.7% of maternal death due to severe COVID-19. The average gestational age of the study subjects was  $29,980 \pm 4,061$  with a gestational age range of 21 – 36 weeks. The median value of D-Dimer of research subjects was 1680 with a range of 600 – 20000. Based on the Pearson correlation test, it was found that there was no significant relationship between D-Dimer levels and gestational age ( $P > 0.05$ ), followed by the strength of the relationship between the variables was very low. The value of r in the range of 0,00-0,20 is considered to have very low power.

**Conclusion :** From the results of this study, there was no relationship between D-Dimer levels and prematurity in patients with COVID-19. D-Dimer levels in pregnant women with complications may be higher than in the group of uncomplicated pregnant women. However, it cannot be used as a parameter of the severity of COVID-19 that affects pregnancy outcomes, including the risk of prematurity.

**Keywords :** D-Dimer, prematurity, COVID-19

# KOAGULOPATI AKUT PADA KEHAMILAN PRETERM DENGAN COVID-19 :

## STUDI PADA RS Dr. KARIADI SEMARANG, INDONESIA

### Abstrak

**Pendahuluan:** Pada akhir kehamilan, ibu hamil mengalami perubahan profil koagulasi, termasuk peningkatan faktor pembekuan, penurunan antikoagulan alami dan penurunan aktivitas enzim fibrinolitik. Perubahan ini berhubungan dengan keadaan hiperkoagulabilitas, dan ibu hamil rentan memiliki potensi risiko trombosis dan DIC. Pada trimester ketiga, infeksi COVID-19 pada ibu hamil dapat meningkatkan risiko terjadinya ketonuria, keadaan hiperkoagulasi, dan hiperfibrinolisis, yang dapat menyebabkan komplikasi parah. Diketahui kadar D – dimer pada ibu hamil dengan COVID-19 jauh lebih tinggi dibanding wanita hamil yang sehat.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan jenis penelitian observasional analitik nominal-nominal tidak berpasangan dengan pendekatan kasus kontrol (Case Control) untuk menganalisis hubungan kadar D-Dimer dengan kejadian prematuritas pada pasien dengan COVID-19 dirawat di RSUP Dr. Kariadi selama bulan Maret tahun 2020 sampai dengan bulan Juli tahun 2021.

**Hasil:** Berdasarkan karakteristik umum dalam penelitian, usia <25 tahun sebanyak 9,8%, 25-30 tahun sebanyak 84,3%, usia >35 sebanyak 5,9% dengan berat badan bayi lahir <1500 sebanyak 31,4% , berat badan 1500-2500 sebanyak 52,9%, dan berat badan >2500 sebanyak 13,7%. Terdapat 15.5% bayi yang lahir mati dan 84,5% bayi lahir hidup. Persentase asfiksia ringan sebanyak 78.5%, asfiksia sedang 13,7% dan asfiksia berat 7,8%. sampel dengan komorbid preeklampsia sebanyak 5,9%, diabetes mellitus sebanyak 2%, Obesitas sebanyak 3,9%. Terdapat 13.7% kematian ibu dikarenakan COVID derajat berat. Rata-rata usia gestasi subjek penelitian adalah  $29,980 \pm 4,061$  dengan rentang usia gestasi 21 – 36 minggu. Nilai median dari D-Dimer subjek penelitian adalah 1680 dengan rentang 600 – 20000. Berdasarkan uji korelasi Pearson didapatkan hasil bahwa tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar D-Dimer dengan usia gestasi ( $P>0.05$ ) yang diikuti dengan kekuatan hubungan variabel yang sangat rendah. Nilai r dalam rentang 0,00-0,20 dinilai memiliki kekuatan yang sangat rendah

**Simpulan:** Dari hasil penelitian ini, tidak terdapat hubungan antara kadar D-Dimer terhadap prematuritas pada pasien dengan COVID-19. Kadar D-Dimer pada wanita hamil yang mengalami komplikasi mungkin lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok wanita hamil tanpa komplikasi. Namun, hal tersebut tidak dapat digunakan sebagai parameter keparahan COVID-19 yang mempengaruhi luaran kehamilan, termasuk risiko prematuritas.

**Kata Kunci:** D-Dimer, prematuritas, COVID-19

## PENDAHULUAN

Pada 12 Maret, 2020, penyakit virus COVID-19 telah melanda setidaknya 117 negara dan menewaskan lebih dari 4000 orang, sehingga WHO secara resmi mengumumkan pandemi penyakit virus COVID-19. Pada 22 Maret 2020, banyak penelitian melaporkan karakteristik klinis dan imunologis populasi umum dengan COVID-19, tetapi penelitian pada wanita hamil dengan COVID 19 dan janinnya relatif jarang. Investigasi lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi efek SARS-CoV-2 pada wanita hamil dan janin yang dikandung.<sup>1</sup>

Di satu sisi, karena perubahan hormon kehamilan dan gangguan metabolisme, ibu hamil selama trimester ketiga mengalami beberapa komplikasi metabolisme. Pada trimester ketiga, infeksi COVID-19 pada ibu hamil dapat meningkatkan risiko terjadinya ketonuria, keadaan hiperkoagulasi, dan hiperfibrinolisis, yang dapat menyebabkan komplikasi parah. COVID-19 meningkatkan respons inflamasi plasenta dan janin sehingga berpotensi mengalami disregulasi organ dan gangguan koagulasi.<sup>1</sup>

Pada akhir kehamilan, ibu hamil mengalami perubahan profil koagulasi, termasuk peningkatan faktor pembekuan, penurunan antikoagulan alami dan penurunan aktivitas enzim fibrinolitik. Perubahan ini berhubungan dengan keadaan hiperkoagulabilitas, dan ibu hamil rentan memiliki potensi risiko trombotik dan DIC. Diketahui kadar D – dimer pada ibu hamil dengan COVID-19 jauh lebih tinggi dibanding wanita hamil yang sehat. Peningkatan D-Dimer dilaporkan berhubungan dengan komplikasi kehamilan, seperti hipertensi selama kehamilan, solusio plasenta, aborsi berulang, kelahiran prematur, perdarahan postpartum dan koagulasi intravaskular diseminata (DIC).<sup>2</sup>

COVID-19 dikaitkan dengan koagulopati yang terjadi melalui beberapa mekanisme. Sel endotel berperan meregulasi hemostasis, fibrinolisis, dan integritas dinding pembuluh darah. Cedera sel endotel mengaktifasi sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1, IL-6, dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) yang mengakibatkan trombotik mikrovaskular. Peningkatan regulasi tissue factor (TF) menyebabkan aktivasi koagulasi dari jalur ekstrinsik menyebabkan pembentukan trombin dan deposisi fibrin di berbagai organ. Fibrinolisis berlebihan menyebabkan konsentrasi plasminogen dan plasma dalam darah meningkat. Hal ini menjelaskan peningkatan D-Dimer, yang merupakan parameter koagulopati konsumtif.<sup>3</sup>

Penelitian kohort retrospektif dan multisenter di Wuhan oleh Zhou *et al*, juga menyatakan usia tua, nilai SOFA yang tinggi, dan D-Dimer > 1 ug/L akan mempengaruhi tingkat mortalitas pasien COVID-19. Studi Vlachodimitropoulou *et al*, mengenai koagulopati akut progresif yang berhubungan dengan COVID-19 pada ibu hamil aterm mengamati peningkatan D-Dimer yang signifikan (12-17 kali nilai normal).<sup>3</sup>

Huang *et al*, mencatat nilai D-Dimer yang lebih tinggi pada pasien kritis dengan perawatan intensif (median D-Dimer 2,4 mg/L (0,6-14,4)) dibandingkan pasien tanpa perawatan intensif (median D-Dimer 0,5 mg/L (0,3 0,8); p = 0,0042). Tang *et al*, mengamati peningkatan signifikan D-Dimer pada pasien COVID-19 yang meninggal dibandingkan pasien COVID-19 yang sembuh (2,12 ug/mL, rentang 0,8-5,3 ug/mL) vs 0,6 ug/mL (0,4-1,3 ug/mL). International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) menyarankan agar pasien dengan peningkatan nilai D-Dimer signifikan dirawat di rumah sakit, meskipun tidak disertai gejala berat lainnya.<sup>3</sup>

Berdasarkan uraian di atas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah menilai hubungan kadar D-Dimer terhadap prematuritas pasien hamil dengan COVID-19 di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Diharapkan dari penelitian ini dapat meningkatkan pengetahuan mengenai gambaran klinis COVID-19 pada kehamilan, menambah pemahaman mengenai prematuritas pasien dengan COVID – 19, meningkatkan pengetahuan mengenai kadar D-Dimer pada wanita hamil dengan COVID-19, dan meningkatkan kemampuan dalam penatalaksanaan dalam memberikan pelayanan terbaik terkait prematuritas pasien dengan COVID – 19.

#### METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian observasional analitik nominal-nominal tidak berpasangan dengan pendekatan kasus kontrol (*case control*) untuk menganalisis hubungan kadar D-Dimer dengan kejadian prematuritas pada pasien

dengan COVID–19 dirawat di RSUP Dr. Kariadi selama bulan Maret tahun 2020 sampai dengan bulan Juli tahun 2021.

Sampel penelitian ini meliputi catatan medik pasien hamil dengan prematuritas dengan dan tanpa COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama bulan Maret tahun 2020 sampai dengan bulan Juli tahun 2021 yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu : (1) Pasien hamil preterm (<37 minggu); (2) Kontrol / datang ke IGD / menjalani persalinan di RSUP dr. Kariadi; (3) Dilakukan pemeriksaan PCR COVID-19 dan pemeriksaan kadar D-Dimer. Kriteria eksklusi pada penelitian ini ialah : (1) Didapatkan omorbid seperti DM, Hipertensi, Penyakit Jantung, Asma; dan (2) Catatan medis tidak lengkap.

Cara pengambilan sampel akan dilakukan secara *consecutive sampling*. Besar sampel penelitian berjumlah 51 sampel. Variabel bebas dalam penelitian ialah nilai D-Dimer. Variabel terikat ialah kejadian prematuritas pada pasien dengan COVID–19.

#### HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Karakteristik Umum Penelitian

Karakteristik	n(%)
Usia	
- < 25 tahun	5 (9,8%)
- 25-35 tahun	43 (84,3%)
- > 35 tahun	3 (5,9%)
BB Bayi lahir	
- <1500	16 (31,4%)
- 1500-2500	7 (52,9%)
- >2500	27 (13,7%)
Lahir	
- Mati	8 (15,6%)
- Hidup	43 (84,4%)

Asfiksia		
- Ringan		40 (78.5%)
- Sedang		7 (13,7%)
- Berat		4 (7.8%)
Komorbid		
- Preeklampsia		3 (5,9%)
- Diabetes Mellitus		1 (2%)
- Obesitas		2 (3,9%)
Kematian Ibu		
- Ya		7 (13.7%)
- Tidak		44 (86.2%)

**Tabel 2.** Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia gestasi dan D-dimer

Variabel	Mean $\pm$ SD	Median (min – max)
Usia gestasi	29,980 $\pm$ 4.061	30 (21 – 36)
D-Dimer	3036,250 $\pm$ 4050,623	1680 (600 – 20000)

Karakteristik subjek penelitian yang ditunjukkan dalam Tabel 1 diketahui melalui analisis univariat yang menjelaskan gambaran atau distribusi frekuensi masing-masing variabel yang diteliti. Hasil penelitian ini didapatkan dari 51 pasien COVID-19 yang mengalami prematuritas. Rata-rata usia gestasi subjek penelitian adalah 29,980  $\pm$  4,061 dengan rentang usia gestasi 21 – 36 minggu. Nilai median dari D-Dimer subjek penelitian adalah 1680 dengan rentang 600 – 20000. Nilai ini menunjukkan bahwa median dari D-Dimer subjek penelitian termasuk meningkat diatas nilai rujukan.

**Tabel 3.** Uji korelasi Pearson

Variabel	<i>p</i>	<i>r</i>
D-Dimer		
Usia gestasi	0,922	0,015

Berdasarkan uji korelasi Pearson pada Tabel 2, didapatkan hasil bahwa tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar D-Dimer dengan usia gestasi ( $P > 0.05$ ) yang diikuti dengan kekuatan hubungan variabel yang sangat rendah. Nilai *r* dalam rentang 0.00-0.20 dinilai memiliki kekuatan yang sangat rendah.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang melihat hubungan D-Dimer dengan prematuritas pada pasien

COVID-19. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah pasien hamil preterm (<37 minggu), kontrol / datang ke IGD / menjalani persalinan di RSUP dr. Kariadi,

dan dilakukan pemeriksaan PCR COVID-19 dengan hasil positif serta pemeriksaan kadar D-Dimer. Sedangkan kriteria eksklusi yang digunakan pada penelitian ini adalah adanya penyakit komorbid seperti diabetes mellitus, hipertensi, penyakit jantung, dan asma serta catatan medis yang tidak lengkap. Sebanyak 51 pasien memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian ini dan digunakan sebagai sampel penelitian. Pemeriksaan PCR dipilih karena pemeriksaan ini merupakan gold standard untuk diagnosis COVID 19. Kadar D-Dimer pasien didata sebagai data numerik.

Data CDC menunjukkan bahwa COVID-19 pada kehamilan meningkatkan risiko keparahan penyakit COVID-19 dan peningkatan risiko kelahiran prematur serta luaran kehamilan yang buruk.<sup>4</sup> Salah satu manifestasi COVID-19 adalah koagulopati yang dapat ditandai oleh peningkatan kadar D-Dimer. D-Dimer merupakan produk sampingan dari proses pembekuan darah dan pemecahannya yang dapat diukur melalui analisis sampel darah. Trombosit dalam darah terhubung ke subunit D dan D-Dimer dilepaskan saat gumpalan darah mulai pecah. Ketika gumpalan darah terbentuk, subunit D antara dua trombosit membentuk ikatan. Sebagai bagian dari proses penyembuhan, gumpalan yang terbentuk mulai mengalami pemecahan segera setelah terbentuk dan D-Dimer (D==D) terlepas dari trombosit. Nilai median D-Dimer pada penelitian ini adalah 1680. Angka ini tergolong tinggi diatas nilai rujukan kadar D-Dimer. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kadar D-Dimer dengan kejadian prematuritas pada pasien dengan COVID-19. Peningkatan kadar D-Dimer tidak berhubungan dengan peningkatan risiko prematuritas pada wanita hamil yang menderita COVID-19.

Indeks keparahan harus digunakan untuk stratifikasi pasien positif COVID-19. Terdapat beberapa metode stratifikasi yang digunakan pada pasien COVID-19 yang

tidak sedang hamil, seperti kadar D-Dimer, sequential organ failure assessment (SOFA) score, dan saturasi O<sub>2</sub>. Berbeda dengan pasien COVID-19 yang tidak sedang hamil, tidak semua parameter tersebut dapat digunakan dalam menentukan stratifikasi pasien COVID-19 yang sedang hamil. Hal ini disebabkan karena adanya perubahan fisiologis wanita selama proses kehamilan. Pada dasarnya, wanita hamil memiliki keadaan hiperkoagulasi yang disertai dengan peningkatan kadar D-Dimer. Peningkatan kadar D-Dimer ini terjadi pada ibu hamil tanpa disebabkan oleh infeksi COVID-19. Dengan demikian, D-Dimer tidak dapat digunakan sebagai metode stratifikasi tingkat keparahan infeksi COVID-19 pada pasien hamil.<sup>5</sup> Keadaan ini pula yang menyebabkan kadar D-Dimer pada wanita hamil dengan COVID-19 tidak memiliki hubungan dengan prematuritas karena D-Dimer pada sebagian besar wanita hamil pada dasarnya memang mengalami peningkatan akibat perubahan proses fisiologi tubuh wanita hamil.

Kadar D-Dimer pada wanita hamil secara umum mengalami peningkatan, sehingga belum ada nilai rujukan ambang batas kadar D-Dimer yang dapat menunjukkan prognosis yang buruk pada wanita hamil dengan COVID-19, terutama yang berkaitan dengan prematuritas.<sup>6</sup> Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Nolan dkk yang menganalisis perbedaan kadar D-Dimer pada wanita hamil tanpa komplikasi dan wanita hamil dengan komplikasi. Komplikasi yang dimaksud dalam penelitian ini meliputi kelahiran preterm, preeklampsia, dan abrupsi plasenta. Dalam penelitian ini, terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar D-Dimer antara wanita hamil tanpa komplikasi dan dengan komplikasi. Wanita hamil dengan komplikasi secara signifikan memiliki kadar D-Dimer yang lebih tinggi dibandingkan kelompok wanita hamil tanpa komplikasi. Kadar D-Dimer kelompok ini 2 kali lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.<sup>7</sup>

Perbedaan hasil ini dapat disebabkan karena pada penelitian yang kami lakukan hanya terdapat satu kelompok sampel, yaitu wanita hamil dengan COVID-19 yang mengalami persalinan prematur. Tidak terdapat kelompok kontrol berupa wanita hamil dengan COVID-19 yang mengalami persalinan aterm, sehingga tidak dapat dilakukan uji untuk membandingkan kadar D-Dimer antara kedua kelompok. Sedangkan, penelitian yang dilakukan oleh Nolan dkk menggunakan 2 kelompok sampel, yaitu kelompok wanita hamil dengan komplikasi dan tanpa komplikasi, kemudian dibandingkan kadar D-Dimer antara kedua kelompok.

### **SIMPULAN**

Berdasarkan pembahasan diatas, diketahui bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar D-Dimer terhadap prematuritas pada pasien dengan COVID-19. Kadar D-Dimer pada wanita hamil yang mengalami komplikasi mungkin lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok wanita hamil tanpa komplikasi. Namun, hal tersebut tidak dapat digunakan sebagai parameter keparahan COVID-19 yang mempengaruhi luaran kehamilan, termasuk risiko prematuritas.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Zhou J, Wang Y, Zhao J, Gu L, Yang C, Wang J *et al*. The metabolic and immunological characteristics of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:565–74.
2. Zeng J, Li Y, Dong Y, Chen Y, Liu Y, Wang S, Zhu H, Liu J, Lu Y, Zhai Y CZ. Predictive values of D-dimer for adverse pregnancy outcomes: a retrospective study. *Clin Chem Lab Med (CCLM)*. 2021;59(3):99–101.
3. Marpaung R, Chandra E, Suwanto D. Hiperkoagulabilitas pada Kehamilan dengan COVID-19. *Cermin Dunia Kedokt*. 2020;47(9):713–7.
4. CDC. Pregnant and recently pregnant people [Internet]. Centers for Disease

Control and Prevention. 2021 [cited 2021 Aug 29]. Available from: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnant-people.html)

5. Hapshy V, Aziz D, Kahar P, Khanna D, Johnson KE, Parmar MS. COVID-19 and pregnancy: Risk, symptoms, diagnosis, and treatment. *Sn Compr Clin Med*. 2021 Jul;3(7):1.
6. Vlachodimitropoulou EK, Vivanti AJ, Shehata N, Benachi A, Le Gouez A, Desconclois CP *et al*. COVID19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1648.
7. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1993 Feb;81(2):235–8.