

JOURNAL READING

**Heparin for Patients With Coronavirus Disease 2019 and Hypercoagulation
Complications: A Cohort Study**



Pembimbing :

Dr. dr. M. Fachri, Sp.P, FISR.FAPSR

Oleh :

Muhammad Hanif Muhibat

2018730128

**KEPANITERAAN KLINIK ILMU PENYAKIT DALAM
RUMAH SAKIT ISLAM JAKARTA PONDOK KOPI
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA**

2023

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW atas berkah, rahmat serta hidayah yang telah diberikan kepada penulis. Dengan segala keterbatasan dan upaya, akhirnya penulis dapat menyelesaikan tugas Journal Reading yang berjudul “**Heparin For Patients With Coronavirus Disease 2019 and Hypercoagulation Complications : A Cohort Study**” Journal reading ini dibuat dengan tujuan untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan Kepaniteraan Klinis Departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Islam Jakarta Pondok Kopi.

Terima kasih penulis ucapkan kepada pembimbing **Dr. dr. M. Fachri, Sp.P, FISR.FAPSR** yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk memberikan bimbingan, arahan, serta motivasi kepada penulis. Semoga tugas Journal reading ini dapat bermanfaat kepada penulis dan bagi pembaca pada umumnya.

Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari para pembaca untuk menambah kesempurnaan tugas ini. Penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan dalam penulisan. Hal tersebut dikarenakan keterbatasan pengetahuan serta pengalaman yang penulis miliki. Semoga segala keterbatasan dan kekurangan yang penulis miliki dapat disempurnakan dimasa yang akan datang.

Jakarta, Maret 2023

Muhammad Hanif Muhibat

Heparin untuk pasien dengan penyakit coronavirus 2019 dan komplikasi hiperkoagulasi: Sebuah studi kohort

Heparin for patients with coronavirus disease 2019 and hypercoagulation complications: A cohort study

Muhammad Fachri , Mochammad Hatta , Sefia Nabila Nur Azmi Tarigan, Risky Akaputra, Ressay Dwiyantri , Ahmad Syukri , Ade Rifka Junita, Muhammad Reza Primaguna, Andini Febrianty

ABSTRAK

Latar belakang: Komplikasi trombotik dari penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) merupakan aspek penyakit yang mengkhawatirkan karena insidennya yang tinggi pada pasien yang sakit kritis dan hasil klinisnya yang buruk. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan efektivitas unfractionated heparin (UFH) dan low molecular weight heparin (LMWH) (fondaparinux) pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan komplikasi hiperkoagulasi.

Bahan dan metode: Metode penelitian menggunakan pendekatan kohort retrospektif yang menggabungkan hasil tes pra dan pasca melalui data sekunder yang diambil dari rekam medis pasien rawat inap dengan COVID-19 yang dikonfirmasi.

Hasil: Di antara 98 orang yang diteliti (52% wanita; 30,6% pada usia >60 tahun), 35 pasien menerima UFH, sementara 63 pasien lainnya menerima LMWH (fondaparinux). Penurunan terbesar dalam nilai D-dimer ($0,01 \pm 0,5$ g unit ekuivalen fibrinogen/mL) diamati pada 12 (34,3%) dan 15 (23,8%) pasien dalam kelompok UFH dan LMWH (fondaparinux). Sebagian besar pasien rawat inap dengan COVID-19 yang dikonfirmasi berusia 50–59 tahun dan adalah perempuan.

Kesimpulan: Terdapat kecenderungan peningkatan D-dimer, waktu protrombin normal, waktu pembekuan tromboplastin parsial teraktivasi normal, dan peningkatan nilai fibrinogen pada setiap pasien COVID-19. Hasilnya menunjukkan hubungan yang signifikan antara D-dimer dan parameter waktu protrombin pada pasien rawat inap COVID-19 yang dikonfirmasi.

1. PENDAHULUAN

Sejak pemberitaan tentang sindrom pernapasan akut coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang baru pada 31 Desember 2019, penyakit coronavirus-19 (COVID-19) telah diberi label sebagai pandemi global. COVID 19 telah berdampak buruk pada demografi global, menyebabkan lebih dari 3,8 juta kematian di berbagai negara, dan menimbulkan krisis kesehatan global terpenting setelah pandemi influenza tahun 1918. Pada tanggal 30 Januari 2020, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendeklarasikan COVID-19 sebagai “Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Menjadi Perhatian Internasional” karena penularannya yang cepat dan memakan korban jiwa yang memengaruhi layanan publik dan kesehatan di seluruh dunia. Negara-negara dunia yang stabil secara ekonomi diperkirakan akan mengalami penurunan pertumbuhan PDB sebesar 7,8% termasuk Amerika Serikat, di mana IMF telah memproyeksikan penurunan sebesar 5,9%. Dalam kasus negara-negara Eropa, tingkat pertumbuhan Produk Domestik Bruto (PDB) diperkirakan turun sebesar 7,5% sementara di negara-negara berkembang dengan ekonomi baru diperkirakan turun sebesar 2%. Namun, ekonomi di China, India, Pakistan, dan Indonesia akan mencerminkan peningkatan PDB pada kuartal akhir tahun 2020. Disimpulkan juga bahwa defisit fiskal global akan membutuhkan waktu lama untuk pulih pasca pengendalian COVID-19.

Empat bulan setelah kasus pertama di China, Indonesia mengumumkan adanya dua kasus COVID-19 pada 2 Maret 2020 dan pada 6 Maret 2020, kedua kasus COVID-19 ini terkonfirmasi. Penambahan kasus yang awalnya hanya berjumlah ratusan, kemudian mencapai ribuan. Per 15 September 2021, Pemerintah Republik Indonesia telah melaporkan 4.178.164 kasus COVID-19 yang dikonfirmasi, dengan 139.682 kematian terkait COVID-19 dan 3.953.519 orang sembuh dari penyakit tersebut. Pasien dengan COVID-19 yang dikonfirmasi biasanya datang dengan demam, batuk, dan sesak napas. Gejala lain yang kurang umum termasuk mialgia, rinore, sakit tenggorokan, sakit kepala, dan diare. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan limfositopenia dan peningkatan protein C-reaktif, sedangkan kelainan dari pemeriksaan laboratorium lain pada kasus dengan komplikasi koagulopati antara lain peningkatan D dimer, trombositopenia, pemanjangan waktu protrombin (PT), peningkatan fibrinogen, peningkatan laktat dehidrogenase, dan peningkatan feritin. Temuan pencitraan yang khas termasuk kekeruhan ground-glass bilateral, serta area konsolidasi lobular dan subsegmental multipel bilateral. Pada kasus yang parah, komplikasi termasuk gagal napas, syok septik, dan kegagalan banyak organ.

Komplikasi trombotik COVID 19 adalah aspek penyakit yang mengkhawatirkan karena insidennya yang tinggi pada pasien yang sakit kritis dan hasil klinisnya yang buruk. Ada beberapa laporan koagulopati pada pasien dengan COVID-19 yang bermanifestasi sebagai trombosis arteri atau vena. COVID-19 menyebabkan pasien memasuki keadaan hiperkoagulasi, tetapi patofisiologi di balik komplikasi trombotik yang diamati pada penyakit ini masih belum dipahami dengan baik. Beberapa mekanisme telah diusulkan, seperti respon imun pejamu yang berkontribusi terhadap cedera sel endotel vaskular, inflamasi, aktivasi kaskade koagulasi melalui ekspresi faktor jaringan, dan penghentian fibrinolisis.

Pedoman penatalaksanaan tromboemboli pada COVID-19 telah ditetapkan oleh WHO. Penanganan remaja dan orang dewasa yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 yang dikonfirmasi melibatkan penggunaan heparin berat molekul rendah / *low molecular weight heparin* (LMWH) untuk mencegah tromboemboli vena (VTE). Terlepas dari efek antikoagulan heparin, LMWH juga telah terbukti memiliki sifat anti inflamasi, yang mungkin bermanfaat dalam melawan keadaan proinflamasi yang disebabkan oleh virus corona. Heparin juga diketahui memiliki efek supresif terhadap ekspresi interleukin (IL)-6 dan IL-8 dalam sel epitel paru, yang dapat membantu mengurangi komplikasi trombotik yang terkait dengan respons imun inang terhadap COVID-19. LMWH (fondaparinux) adalah penghambat faktor Xa tidak langsung, tetapi LMWH (fondaparinux) tidak menghambat trombin sama sekali, oleh karena itu LMWH (fondaparinux) lebih baik untuk mencegah trombositopenia yang diinduksi heparin. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan efektivitas unfractionated heparin (UFH) dan LMWH (fondaparinux) pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan komplikasi hiperkoagulasi.

2. METODE PENELITIAN

2.1. Desain penelitian

Penelitian ini bersifat observasional analitik. Rancangan penelitian yang digunakan adalah pendekatan kohort retrospektif pre dan post test. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diambil dari rekam medis pasien rawat inap yang terkonfirmasi diagnosis COVID-19 di Rumah Sakit Islam Jakarta Sukapura antara Agustus 2020 dan Agustus 2021, yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Studi ini dilakukan sesuai dengan kriteria STROCSS dan telah dilaporkan dengan daftar lengkap di

<https://www.researchregistry.com>. Penelitian ini diajukan kepada komite etik Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta, Indonesia (No. 186/PE/KE/FKKUMJ/X/2021) untuk persetujuan studi etik. Informed consent tertulis diperoleh dari semua peserta.

2.2. Analisis statistik

Data yang dikumpulkan diedit, diberi kode, dan dimasukkan ke dalam file komputer. Data dibersihkan dan kemudian dikategorikan menjadi lima kelompok yang berfokus pada nilai referensi D-dimer yang diperoleh dengan metode chemiluminescent immunoassay, yaitu, 0,036–0,708 g unit setara fibrinogen (FEU)/mL. Selanjutnya dilakukan uji chi-square untuk membandingkan kedua variabel pada masing-masing kelompok, dan dilakukan uji independent sample T test. Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara masing-masing kelompok maka dilakukan uji normalitas Kolmogorov–Smirnov yang menunjukkan bahwa data berdistribusi normal. Uji chi-square dan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov juga dilakukan pada data karakteristik pasien. Untuk semua tes statistik, nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan. Semua perhitungan menggunakan IBM SPSS Statistics versi 26 (IBM Corporation).

Dari 702 kasus COVID-19 rawat inap yang dikonfirmasi, hanya 11 pasien yang menjalani pemeriksaan PT (Prothrombin Time) dan waktu pembekuan tromboplastin parsial (aPTT/activated Partial Thromboplastin Time) aktif sebelum dan sesudah pemberian antikoagulan, di antaranya, 9 menerima heparin dan 2 lainnya menerima LMWH (fondaparinux). Oleh karena itu, penelitian tentang efektivitas pemberian heparin tidak dapat dilakukan berdasarkan nilai PT dan aPTT karena jumlah populasi dari masing-masing kelompok tidak seimbang. Selain itu, karena pasien yang menerima tes fibrinogen sebelum dan sesudah antikoagulan tidak dicatat, studi tentang efektivitas pemberian heparin tidak tersedia. Terakhir, efektivitas pemberian heparin dibandingkan berdasarkan nilai D-dimer sebelum dan sesudah pengobatan.

3. HASIL

Tabel 1–3 masing-masing menggambarkan distribusi pasien berdasarkan usia, jenis kelamin, dan D-dimer. Nilai D-dimer tertinggi (1,01–5 g FEU/mL) diamati pada 44 pasien (44,9%), dan nilai D-dimer terendah ($< 0,708$ g FEU/mL) ditemukan pada 8 pasien (8,2%).

Tabel 4 menunjukkan perbandingan frekuensi kelompok UFH (n = 35) dan LMWH (fondaparinux) (n = 63) dibagi berdasarkan umur dan jenis kelamin. Tidak ada perbedaan bermakna ($p > 0,05$) pada variabel umur atau jenis kelamin antara kelompok UFH dan LMWH (fondaparinux).

Tabel 5 dan 6 mengilustrasikan perubahan nilai D-dimer sebelum dan sesudah pemberian UFH dan LMWH (fondaparinux).

Nilai D-dimer setelah pemberian UFH dan nilai D-dimer setelah pemberian LMWH (fondaparinux) dibandingkan (Tabel 7). Hasil yang diperoleh menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam peningkatan atau penurunan antara kedua kelompok ($p = 0,193$, $p > 0,05$), menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara nilai aPTT dan status pasien.

Table 1
Distribution by age of inpatients with confirmed COVID-19.

Age	Number of Patients	
	N	%
21-30	6	6.1
31-40	18	18.4
41-50	19	19.4
51-60	25	25.5
>60	30	30.6
Amount	98	100.0

Table 2
Distribution by sex of inpatients with confirmed COVID-19.

Sex	Number of Patients	
	N	%
Male	47	48
Female	51	52
Amount	98	100.0

Table 3

Distribution based on the admission D-Dimer values of inpatients with confirmed COVID-19.

Early D-Dimer	Number of Patients	
	N	%
<0.708 g FEU/mL	8	8.2
0.708–1 g FEU/mL	21	21.4
1.01–5 g FEU/mL	44	44.9
5.01–10 g FEU/mL	10	10.2
>10 g FEU/mL	15	15.3
Amount	98	100.0

Table 4

Frequency Comparison of the Age and Sex of Inpatients with Confirmed COVID-19 between the UFH and LMWH (fondaparinux) groups.

Variable	UFH (n = 35)		LMWH (fondaparinux) (n = 63)		Total		P
	N	%	N	%	N	%	
Age							p = 0.193
21–30	2	2%	4	4.1%	6	6.1%	
31–40	4	4.1%	14	14.3%	18	18.4%	
41–50	4	4.1%	15	15.3%	19	19.4%	
51–60	10	10.2%	15	15.3%	25	25.5%	
>60	15	15.3%	15	15.3%	30	30.6%	
Sex							p = 0.740
Male	16	16.3%	31	31.6%	47	48%	
Female	19	19.4%	32	32.7%	51	52%	

Table 5

Comparison of D-dimer values before and after UFH was administered to inpatients with confirmed COVID-19.

	D-Dimer (pre-UFH)	D-Dimer (post-UFH)					Total	P Value
		increase	0.01 ± 0.5 g FEU/mL decrease	0.501 ± 1 g FEU/mL decrease	1 ± 5 g FEU/mL decrease	>5 g FEU/mL decrease		
	<0.708 g FEU/mL	1	1	0	0	0	2	p = <0.001
	0.708–1 g FEU/mL	3	4	0	0	0	7	
	1.01–5 g FEU/mL	4	6	3	3	0	16	
	5.01–10 g FEU/mL	0	1	0	3	0	4	
	>10 g FEU/mL	0	0	0	0	6	6	
	Total	8	12	3	6	6	35	
		22.9%	34.3%	8.6%	17.1%	17.1%	100%	

Table 6

Comparison of D-dimer values before and after the administration of LMWH (fondaparinux) to inpatients with confirmed COVID-19.

		D-Dimer (post- LMWH (fondaparinux))					Total	P Value
		increase	0.01 ± 0.5 g FEU/mL decrease	0.501 ± 1 g FEU/mL decrease	1 ± 5 g FEU/mL decrease	>5 g FEU/mL decrease		
D-Dimer (pre- LMWH (fondaparinux))	<0.708 g FEU/mL	4	2	0	0	0	6	p = <0.001
	0.708–1 g FEU/mL	6	6	2	0	0	14	
	1.01–5 g FEU/mL	5	7	9	7	0	28	
	5.01–10 g FEU/mL	1	0	0	4	1	6	
	>10 g FEU/mL	0	0	0	0	9	9	
Total		16	15	11	11	10	63	
%		25.4%	23.8%	17.5%	17.5%	15.9%	100%	

Table 7

Comparison of the effectiveness of UFH and LMWH (fondaparinux) in confirmed COVID-19 inpatients.

Variable	UFH (n = 35)		LMWH (fondaparinux) (n = 63)		P value
	N	%	N	%	
Post-D-dimer Value					p = 0.193
Increase	8	22.9%	16	25.4%	
decrease of 0.01–0.5 g FEU/mL	12	34.3%	15	23.8%	
0.501–1 g FEU/mL decrease	3	8.6%	11	17.5%	
1–5 g FEU/mL decrease	6	17.1%	11	17.5%	
> 5 g FEU/mL decrease	6	17.1%	10	15.9%	

4. DISKUSI

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa komplikasi koagulopati sering terjadi pada pasien dengan COVID-19 yang parah dan berhubungan dengan peningkatan kematian. COVID-19 dapat mempengaruhi pasien terhadap penyakit tromboemboli vena dan arteri karena aktivasi koagulasi yang disebabkan oleh peradangan berlebihan, aktivasi trombosit, disfungsi endotel, dan stasis aliran darah yang disebabkan oleh imobilitas. Indikasi keparahan penyakit dan pembentukan koagulopati dapat bervariasi; indikasi ini termasuk peningkatan D-dimer, trombositopenia, peningkatan kadar D-dimer, dan pemanjangan PT dan aPTT.

Keadaan hiperkoagulasi dapat ditegakkan melalui peningkatan nilai D-dimer, dimana D-dimer merupakan hasil pemecahan bekuan fibrin yang memiliki ikatan silang pada domain D. Akibatnya, D-dimer dapat digunakan sebagai parameter untuk mengukur pembentukan trombus. Peningkatan nilai D-dimer menunjukkan adanya proses fibrinolisis pada pasien tersebut; dengan demikian, nilai D dimer negatif dapat menyingkirkan diagnosis trombosis

vena atau arteri, sementara peningkatan nilai D-dimer menunjukkan tanda pembentukan trombus.

Dalam penelitian ini, sebagian besar pasien rawat jalan dengan konfirmasi COVID-19 dan koagulopati berusia >60 tahun. Demikian pula, sebuah penelitian di Rumah Sakit Tongji menemukan perbedaan yang signifikan pada pasien rawat inap usia muda dan tua yang terkonfirmasi positif COVID-2019, dengan peningkatan nilai D-dimer hingga 1 g/mL, PT yang memanjang, dan peningkatan fibrinogen. Selain itu, penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Union, Wuhan, China menunjukkan bahwa sebagian besar dari 81 pasien rawat inap terkonfirmasi positif COVID-19 yang dievaluasi untuk VTE berusia 60–69 tahun, dan 18 (22%) pasien berada di kelompok usia 70 tahun.

Selain distribusi berdasarkan usia, penelitian ini juga memiliki prevalensi perempuan yang sedikit lebih tinggi dibandingkan laki-laki (masing-masing 51 [52%] vs. 47 [48%]), meskipun perbedaannya tidak signifikan. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Union Hospital, Wuhan, China, yang menunjukkan bahwa 44 (54%) dari 81 pasien rawat inap yang terkonfirmasi positif COVID-19 dengan VTE yang diteliti adalah perempuan, dan 37 (46 %) adalah laki-laki. Secara umum, jenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko yang terkait dengan gangguan hiperkoagulasi, tetapi di antara pasien COVID-19 dengan oklusi arteri asli lebih sering terjadi pada pria. Selain itu, wanita yang menggunakan kontrasepsi oral kombinasi (COC) dan terapi penggantian estrogen (ERT) mungkin memiliki risiko kejadian VTE yang diperburuk pada COVID-19. Penggunaan COC dikaitkan dengan peningkatan risiko VTE dua hingga enam kali lipat. Risiko VTE pada COVID-19 juga dapat diperburuk pada kehamilan (risiko meningkat empat hingga lima kali lipat) dan pada wanita pascamenopause.

Nilai D-dimer masuk pada penelitian ini ditemukan berada pada interval 1,01–5 g FEU/mL pada sebanyak 44 pasien (44,9%), sedangkan nilai D-dimer terendah adalah <0,708 g FEU/mL pada 8 pasien (8,2%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian di Rumah Sakit Tongji yang menunjukkan bahwa dari 449 pasien, 315 pasien memiliki nilai Ddimer rata-rata 1,47 (0,78–4,16) g FEU/mL, sedangkan sisanya memiliki nilai D-dimer rata-rata sebesar 4,70 (1,42–21,00) g FEU/mL [20,21].

Dalam penelitian ini, 63 pasien dengan komplikasi hiperkoagulasi menggunakan LMWH (fondaparinux) sebagai antikoagulan. Kelompok LMWH (fondaparinux) ini merupakan jumlah terbesar pasien dengan perubahan nilai D-dimer, dengan 16 pasien

(25,4%) menunjukkan peningkatan pasca perawatan. Urutan tertinggi kedua diamati pada 15 pasien (23,8%) yang mengalami penurunan nilai D-dimer ($0,01 \pm 0,5$ g FEU/mL) pasca pengobatan. Hal ini konsisten dengan penelitian sebelumnya di mana trombosis vena portal menghilang sepenuhnya, dan pembuluh darah target dipatenkan pada dua pasien 7 hari setelah pemberian obat, pada empat pasien 14 hari setelah pemberian obat, dan pada satu pasien 21 hari setelah pemberian obat. Nilai D-dimer menurun secara signifikan selama pengobatan, dan penurunan nilai ini menunjukkan nilai prediktif untuk rekanalisasi vena porta ($p = 0,018$). Tidak ada efek samping, seperti perdarahan, hipohepatia, atau trombositopenia, yang terjadi pada pasien mana pun. Hasil ini menunjukkan bahwa penurunan nilai D-dimer merupakan hasil dari pembentukan fibrin dan fibrinolisis yang disebabkan oleh pemberian LMWH (fondaparinux).

Semakin banyak data yang melaporkan tingginya insiden koagulopati dan VTE di antara pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Namun, sedikit yang diketahui tentang hubungan potensial antara terapi antitrombotik dan COVID-19 atau prognosis yang dihasilkan. Antikoagulan tromboprolifaksis, termasuk LMWH, UFH dosis rendah, atau LMWH (fondaparinux), direkomendasikan untuk pasien medis rawat inap yang sakit akut dengan peningkatan risiko trombosis. Pada penelitian ini terdapat sedikit perbedaan antara pengobatan pada pasien dengan komplikasi hiperkoagulasi yang diberikan UFH dan LMWH (fondaparinux) $p = 0,193$ ($p > 0,05$). Hal ini sejalan dengan penelitian Russo et al., yang melaporkan bahwa kejadian VTE dan kejadian perdarahan, termasuk perdarahan mayor dan perdarahan non mayor yang relevan secara klinis, tidak berbeda bermakna antara pasien COVID-19 yang menggunakan LMWH (fondaparinux) dan mereka yang menerima terapi UFH. Selain itu, dibandingkan dengan penggunaan UFH, pengobatan dengan LMWH (fondaparinux) tidak menghasilkan perbedaan yang signifikan secara statistik dalam perkembangan sindrom gangguan pernapasan akut atau kematian di rumah sakit, meskipun angka keduanya lebih rendah.

Keterbatasan penelitian ini adalah subyek penelitian ini dengan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 memiliki data yang tidak lengkap, karena tidak semua pasien terkonfirmasi COVID-19 menjalani pemeriksaan koagulasi lengkap sebelum dan sesudah pemberian UFH. atau LMWH sehingga jumlah pasien yang dapat menjadi subjek penelitian ini masih terbatas namun telah memenuhi kriteria penghitungan subjek penelitian. Oleh karena itu, saya berharap dapat dilakukan

penelitian selanjutnya dengan jumlah subjek penelitian yang lebih banyak agar diperoleh hasil penelitian yang lebih baik dan bermakna.

5. KESIMPULAN

Sebagian besar pasien rawat inap dengan COVID-19 yang dikonfirmasi berusia >60 tahun dan berjenis kelamin perempuan. Dalam penelitian ini, pasien pada kedua kelompok perlakuan (UFH dan LMWH (fondaparinux)) menunjukkan penurunan nilai D-dimer yang signifikan, menunjukkan bahwa kedua obat tersebut memiliki efektivitas yang sama dalam pengobatan koagulopati.

Persetujuan etis

Penelitian ini diajukan kepada komite etik Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta, Indonesia (No. 186/PE/KE/FKKUMJ/X/2021) untuk mendapatkan persetujuan kajian etik. Informed consent tertulis diperoleh dari semua peserta.

Sumber pendanaan

Tidak ada dana khusus yang tersedia.

JOURNAL READING

“The strong correlation between ADAM33 expression and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and candidate for biomarker and treatment of COPD”



Pembimbing:

DR. dr. Muhammad Fachri, Sp.P, FAPSR.,FISR

Disusun oleh:

Muhammad Irfan Ranaputra.D

2018730129

**KEPANITERAAN KLINIK ILMU PENYAKIT DALAM
RUMAH SAKIT ISLAM JAKARTA PONDOK KOPI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA**

2023

KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena hanya dengan rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan tugas *Journal Reading* tepat pada waktunya. Dalam penulisan laporan tugas ini tidak lepas dari bimbingan dan kemudahan yang diberikan secara tulus dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada **DR. dr. Muhammad Fachri, Sp.P, FAPSR.,FISR** yang senantiasa membantu saya sebagai dokter pembimbing.

Penulis mengerti bahwa dalam pembuatan tugas ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak yang membaca ini, agar penulis dapat memperbaiki kesalahan maupun kekurangannya sehingga tugas ini akan menjadi lebih baik lagi kedepannya.

Demikianlah laporan tugas ini dibuat sebagai bagian tugas dari kegiatan kepaniteraan klinik di Stase Interna Rumah Sakit Islam Jakarta Pondok Kopi serta untuk menambah pengetahuan bagi penulis khususnya dan bagi para pembaca pada umumnya.

Jakarta 5 Mei 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	ii
BAB 1	1
JOURNAL	1
LAMPIRAN.....	15

BAB 1

JOURNAL

“The strong correlation between ADAM33 expression and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and candidate for biomarker and treatment of COPD”

Muhammad Fachri, Mochammad Hatta, Muhammad Nasrum Massi, Arif Santoso, Tri Ariguntar Wikanningtyas, Ressay Dwiyantri, Ade Rifa Junita, Muhammad Reza Primaguna & Muhammad Sabir.

Abstrak

Peradangan saluran napas pada pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah respons sistem kekebalan tubuh normal yang terjadi akibat iritasi kronis oleh zat-zat beracun, seperti asap rokok. Hal ini menyebabkan perubahan patologis yang khas pada inflamasi sel inflamasi pada pasien PPOK. ADAM33 telah dilaporkan terlibat dalam patogenesis PPOK di Asia Timur dengan mempengaruhi peradangan saluran napas dan respon imun lainnya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan peran potensial ADAM33 (mRNA dan tingkat larut) sebagai biomarker peradangan pada pasien PPOK. Penelitian ini merupakan studi kasus kontrol dengan menggunakan pengambilan sampel secara berurutan. Kasus dan kontrol PPOK (non-PPOK) masing-masing terdiri dari 37 dan 29 pasien. Kami menggunakan analisis univariat untuk menilai perbedaan dalam parameter antara kelompok dan analisis bivariat untuk non-parametrik membandingkan parameter-parameter ini antara kedua kelompok. Kami mengamati tingkat mRNA yang jauh lebih tinggi ADAM33 pada pasien PPOK ($10,39 \pm 1,76$) dibandingkan dengan individu non-PPOK ($6,93 \pm 0,39$; $P < 0,001$). Tingkat ADAM33 terlarut juga secara signifikan lebih tinggi pada pasien PPOK ($2,188 \pm 1,142$ ng / ml) dibandingkan dengan individu non-PPOK ($0,487 \pm 0,105$ ng / ml; $P < 0,001$). Kadar mRNA dan ADAM33 terlarut secara signifikan lebih tinggi pada pasien PPOK dibandingkan dengan individu non-PPOK yang memiliki parameter yang cocok. Dengan demikian, ADAM33 adalah biomarker potensial dan pengobatan untuk peradangan pada pasien PPOK.

Pengenalan

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit paru kronik yang bermanifestasi dengan gejala pernapasan yang menetap dan keterbatasan aliran udara ekspirasi. Paparan terhadap partikel berbahaya atau gas beracun mengakibatkan kelainan pada saluran udara atau alveoli yang menyebabkan PPOK. Peradangan saluran napas pada pasien PPOK merupakan respon inflamasi berlebih terhadap iritasi kronis, seperti asap rokok. Di antara beberapa penelitian, Wang et al. melaporkan keterlibatan ADAM33 dalam patogenesis PPOK pada populasi Asia Timur: ADAM33 mengatur peradangan saluran napas dan respon imun pada pasien PPOK. Laxmi dkk. menunjukkan korelasi yang signifikan antara polimorfisme genetik pada ADAM33 S1-A/G dan S2-C/G dan patofisiologi PPOK di Populasi India. Respons inflamasi yang terkait dengan PPOK termasuk perubahan pro-inflamasi atau sitokin anti-peradangan dan terjadi terutama dengan adanya polimorfisme ADAM33.

Kim dkk. menunjukkan bahwa vitamin D3 aktif mengatur faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) yang menstimulasi ekspresi dan proliferasi ADAM33 pada sel otot polos; hal ini dapat digunakan untuk mempengaruhi hasil pengobatan pada pasien asma. Zhang dkk. menunjukkan bahwa lipopolisakarida menurunkan proliferasi dan fungsi fibroblas paru primer manusia (target penting pada pasien PPOK). Peningkatan mRNA dan kadar ADAM33 yang dapat larut dapat menjadi jembatan bagi sitokin ini yang mengakibatkan kerusakan pada matriks. Dalam penelitian ini, kami menyelidiki peran ADAM33 (mRNA dan bentuk terlarut) dalam kerusakan matriks sebagai bagian dari patomekanisme yang terlibat dalam PPOK.

Metode

Desain Studi dan Populasi

Penelitian ini merupakan studi kasus kontrol dengan menggunakan pengambilan sampel secara berurutan. Kelompok kasus PPOK terdiri dari 37 pasien, dan kelompok kontrol terdiri dari 29 pasien non PPOK yang merupakan orang sehat yang tinggal di sekitar rumah sakit. Kriteria Inklusi Kelompok kontrol (non PPOK) adalah pasien non PPOK berusia di atas 40 tahun yang tinggal di sekitar Rumah Sakit Islam Pondok Kopi dan Sukapura di Jakarta dan bersedia berpartisipasi secara sukarela dalam seluruh program penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan (informed consent). Kriteria Eksklusi Kelompok kontrol (non PPOK), yaitu bukan pasien PPOK yang memiliki penyakit paru lain (misalnya: asma, TB paru, pneumonia, dan tumor paru). Kriteria inklusi untuk kelompok subjek pasien PPOK adalah pasien PPOK stabil berusia di

atas 40 tahun yang datang ke poliklinik paru Rumah Sakit Islam Jakarta Pondok Kopi dan Sukapura dan bersedia berpartisipasi secara sukarela dalam seluruh program penelitian dengan menandatangani formulir persetujuan. Kriteria Eksklusi Kelompok subjek pasien PPOK, yaitu pasien PPOK dengan penyakit paru lainnya (misalnya: asma, TB paru, pneumonia, dan tumor paru). Kami menggunakan IBM SPSS Statistics versi 23 dalam penelitian ini. Analisis univariat digunakan untuk mengevaluasi perbedaan parameter antar kelompok. Analisis bivariat dilakukan untuk membandingkan parameter-parameter ini antara dua kelompok dengan statistik non parametrik. Penelitian ini dilakukan sesuai dengan standar etika Deklarasi Helsinki (1964) dan amandemennya.

Pasien PPOK

PPOK adalah penyakit paru kronis yang dapat dicegah dan diobati yang ditandai dengan gejala pernapasan yang persisten dan keterbatasan bernapas akibat kelainan saluran napas dan/atau alveolar yang biasanya disebabkan oleh paparan partikel berbahaya atau gas berbahaya.

Diagnosis PPOK didasarkan pada Inisiatif Global untuk Penyakit Paru Obstruktif Kronis (GOLD)

kriteria:

Stadium I: ringan, $FEV_1/FVC < 70\%$, prediksi $FEV_1 \geq 80\%$ (tes pasca bronkodilator).

Stadium II: sedang, $FEV_1/FVC < 70\%$, $50\% < FEV_1 < 80\%$ prediksi (pasca tes bronkodilator).

Stadium III: parah, $FEV_1/FVC < 70\%$, $30\% < FEV_1 \leq 50\%$ dari prediksi (tes pasca bronkodilator).

Stadium IV: sangat parah, $FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 \leq 30\%$ prediksi (tes pasca bronkodilator).

Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) dalam penelitian ini adalah semua pasien PPOK dengan setidaknya Stadium I

PPOK GOLD. Diagnosis PPOK didasarkan pada fungsi paru dengan kriteria Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Sementara itu, kelompok kontrol non-PPOK memiliki fungsi paru dalam batas normal.

Level mRNA ADAM33

Kadar mRNA ADAM33 ditentukan dengan mengekstraksi asam nukleat menggunakan metode yang dijelaskan dalam penelitian sebelumnya. Secara singkat, ~ 100 µl darah tepi diinkubasi dengan 900 µl larutan yang terdiri dari guanidium tiosianat. Selanjutnya, suspensi 20 µl yang terdiri dari 50 ml H₂O dan 500 µl diatom 32% (b/v) ditambahkan ke dalam larutan. Kami membuang supernatan dan mencuci endapan dengan bufer diikuti dengan dua kali pencucian dengan 1 ml etanol 70% dan 1 ml aseton. Larutan yang dihasilkan dipanaskan dalam pemanas air pada suhu 56°C selama 10 menit dan ditambahkan ke dalam 60 µl bufer yang terdiri dari 1 mM EDTA dalam 10 mM Tris HCl (pH 8,0). Supernatan dari campuran ini dipindahkan ke dalam tabung baru untuk isolasi asam nukleat dan disimpan pada suhu -80°C hingga dilakukan reaksi rantai polimerase (PCR).

Profil ekspresi gen target ditentukan dengan menggunakan PCR waktu nyata (qRT-PCR). Ekspresi direpresentasikan sebagai rasio ekspresi gen spesifik oligonukleotida primer dengan GAPDH (gen rumah tangga). ADAM33 mRNA dideteksi menggunakan primer spesifik forward (5' CAGGAATGCCAGCTATTATC-3') dan reverse (5'-GTTTGGTGTGGTTCAAGTTT-3'). GAPDH dideteksi menggunakan primer spesifik maju (5'-GGCCAAAAGGGTCATCATCATC-3') dan mundur (5'-GTGATGGCATGGACTGTGG-3'). Protokol termal PCR adalah sebagai berikut: untuk ADAM33, 38 siklus 94 ° C selama 3 menit dan 54 ° C selama 30 detik; untuk GAPDH, 32 siklus 94 ° C selama 10 detik dan 54 ° C selama 30 detik menurut protokol yang dijelaskan oleh Kim et al. qRT-PCR dilakukan dengan kit qRT-PCR SYBR Green One-Step yang dioptimalkan untuk siklus termal Real-Time PCR CFX 6400. Total volume reaksi adalah 25 µl (termasuk RNA eksperimental) dengan 12,5 µl campuran master qRT-PCR 2 × SYBR Green dan "x" µl stok primer yang dioptimalkan konsentrasinya. Selanjutnya, "x" µl air bebas nuklease bersama dengan primer akhir yang dioptimalkan konsentrasinya, 0,375 µl larutan pewarna referensi dari tahap 1 (opsional), dan 1 µl campuran enzim blok RT/RNase ditambahkan ke dalam total volume reaksi 50 µl. Reaksi dicampur secara perlahan untuk menghindari buih (tanpa berputar) dan "x" µl campuran larutan RNA ditambahkan ke masing-masing tabung PCR eksperimental. Reaksi dicampur secara perlahan, disentrifugasi sebentar, dan dimasukkan ke dalam instrumen. Program PCR dijalankan menggunakan mesin PCR waktu nyata (sistem CFX Connect, Bio-Rad Laboratories, Real-Time PCR, 96 well, 0,1 ml, USA).

Level ADAM33, Interleukin (IL) -6, IL-8, IL-10, matriks metaloproteinase (MMP)-9

Kadar ADAM33, IL-6, IL-8, IL-10, dan MMP-9 yang dapat larut diukur dengan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Sampel serum pasien disiapkan dengan menggunakan kit ADAM33, IL-6, IL-8, IL-10 dan MMP-9 pada suhu kamar. Setiap sampel dianalisis dalam rangkap dua untuk memastikan validitas data yang diperoleh dengan ELISA.

Awalnya, 100 µl pengencer penguji yang mengandung bufer protein ditambahkan ke setiap well. Selanjutnya, 100 µl target manusia rekombinan yang mengandung fuid standar dari kit yang telah ditentukan atau sampel serum pasien yang diencerkan (1:10) ditambahkan ke setiap well. Pelat kemudian diinkubasi selama 2 jam pada suhu kamar. Cairan dibuang dan pelat dicuci empat kali dengan larutan buffer salin fosfat yang steril. Kemudian, 200 µl Konjugat bufer dengan *horseradish peroxidase-streptavidin* ditambahkan ke setiap well, pelat ditutup dengan penutup plastik, dan diinkubasi pada suhu kamar selama 2 jam. Selanjutnya, 200 µl Larutan Substrat yang mengandung TMB ditambahkan ke dalam setiap well. Pelat diinkubasi pada suhu kamar selama 20 menit dalam keadaan gelap. Setelah inkubasi, reaksi dihentikan dengan menambahkan 50 µl Stop Solution yang mengandung H₂SO₄ ke dalam setiap well, kemudian kadarnya diukur dalam waktu 30 menit dengan menggunakan ELISA Reader 270 (Biomerieux, Prancis) pada panjang gelombang 450 nm. Konsentrasi protein terlarut target direpresentasikan dalam ng/ml.

Persetujuan etika dan persetujuan untuk berpartisipasi

Penelitian ini telah diajukan kepada komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia (No. 1006/H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2017, 27 November 2017) untuk mendapatkan persetujuan studi etik. Persetujuan tertulis telah diperoleh dari semua peserta.

Hasil Penelitian

Tabel 1 menunjukkan bahwa terdapat lebih banyak laki-laki yang menderita PPOK dibandingkan dengan perempuan. Pasien dengan PPOK berusia antara 60 dan 80 tahun dan datang ke rumah sakit kami pada usia rata-rata 65,68 tahun. Sebagai perbandingan, kontrol pasien non-PPOK berusia antara 60 dan 81 tahun dengan usia rata-rata 67 tahun. Indeks Brinkmann tertinggi (3) ditemukan pada pasien PPOK dan bukan perokok (0) pada individu

kontrol non PPOK. Tidak ada perbedaan karakteristik pasien antara kelompok ($P>0,05$). Individu pada kedua kelompok homogen berdasarkan jenis kelamin, usia, dan indeks Brinkmann.

Penelitian ini juga melihat karakteristik kelompok pasien PPOK yang dibagi berdasarkan pasien PPOK berdasarkan stadium obstruksi GOLD, berdasarkan nilai obstruksi post bronkodilator dapat dilihat pada rangkuman analisis pada tabel di bawah ini yang menunjukkan jumlah terbanyak pada pasien PPOK stadium obstruksi GOLD II dengan jumlah 12 orang pasien PPOK (32,43%). pada tabel 2 di bawah ini ditampilkan secara lengkap.

Kadar mRNA ADAM33 secara signifikan lebih tinggi pada pasien PPOK (10.39 ± 1.76 kali lipat; 95% confidence interval (CI) 9.802-10.981) dibandingkan dengan individu non PPOK (6.93 ± 0.39 kali lipat; 95% CI 6.780-7.079; $P < 0.001$; Gbr. 1). Demikian pula, kadar ADAM33 terlarut juga secara signifikan lebih tinggi pada pasien PPOK ($2,188 \pm 1,142$ ng/ml; 95% CI 1,807-2,569) dibandingkan dengan individu non PPOK ($0,487 \pm 0,105$ ng/ml; 95% CI 0,447-0,526; $P < 0,001$; Gbr. 2).

Peran sitokin proinflamasi (IL-6 dan IL-8) dan sitokin antiinflamasi (IL-10) pada pasien PPOK dengan perbedaan kadar IL-6 dan IL-8 terlarut lebih tinggi pada pasien PPOK dibandingkan pada pasien non-PPOK, sedangkan IL-10 lebih rendah pada pasien PPOK dibandingkan pasien non-PPOK, yang masing-masing menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik ($P < 0,01$). Hal ini ditunjukkan pada Tabel 3 di bawah ini.

Kerusakan matriks pada pasien PPOK ditemukan konsisten dengan adanya peningkatan kadar MMP-9, penanda matriks yang diteliti dalam penelitian ini adalah MMP-9. Tabel 4 di bawah ini menunjukkan bahwa terdapat kerusakan matriks pada pasien PPOK dengan perbedaan kadar MMP-9 terlarut yang lebih tinggi pada pasien PPOK dibandingkan dengan pasien non PPOK; yang secara statistik yang secara statistik signifikan ($P < 0,01$).

Faktor-faktor yang terkait dengan ADAM33 yang telah berubah pada pasien PPOK: MMP-9 dan Sitokin (IL-6, IL-8 dan IL-10). Tabel 5 di bawah ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi linier yang signifikan antara kadar ADAM33 terlarut dan Ekspresi mRNA ADAM33 dengan kadar MMP-9 terlarut pada pasien PPOK melalui uji Korelasi Spearman ($P < 0.001$), sehingga semakin tinggi kadar ADAM33 terlarut maka semakin tinggi pula kadar MMP-9 terlarut. Kadar serum, serta ekspresi mRNA ADAM33 terhadap kadar MMP-9 terlarut. Namun,

tidak ada korelasi antara kadar ADAM33 terlarut dan ekspresi mRNA ADAM33 dengan kadar MMP-9 terlarut pada pasien non PPOK ($P>0,05$). Hal ini membuktikan bahwa terdapat hubungan antara ADAM33 dan MMP-9 dalam patomekanisme PPOK.

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat korelasi linier yang signifikan, kadar sitokin terlarut IL-6, IL-8 dan IL-10 serta ekspresi mRNA gen ADAM33 dengan kadar ADAM33 terlarut pada pasien PPOK melalui uji Korelasi Spearman ($P<0,001$). Dan tidak terdapat korelasi antara kadar sitokin terlarut IL-6, IL-8, IL-10 dan ekspresi mRNA gen ADAM33 dengan kadar ADAM33 terlarut pada pasien non PPOK ($P>0,05$). Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 6 di bawah ini, membuktikan bahwa terdapat hubungan antara sitokin IL-6, IL-8 dan IL-10 dengan ADAM33 pada patomekanisme PPOK.

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat korelasi linier searah antara kadar sitokin terlarut IL-6, IL-8, dan IL-10 dengan kadar MMP-9 terlarut yang signifikan pada pasien PPOK. dan IL-10 dengan kadar MMP-9 terlarut yang signifikan pada pasien PPOK melalui uji Korelasi Spearman ($P<0,001$). Terdapat juga korelasi antara kadar sitokin terlarut IL-8 dan IL-10 dengan kadar MMP-9 terlarut pada pasien non PPOK ($P<0,001$). Dan tidak terdapat korelasi antara kadar sitokin terlarut IL-6 dengan kadar MMP-9 terlarut pada pasien non PPOK ($P>0,05$). Seperti pada Tabel 7 di bawah ini, menjelaskan bahwa terdapat hubungan antara sitokin IL-6, IL-8 dan IL-10 dengan MMP-9 pada patomekanisme PPOK.

Terdapat hubungan antara ADAM33 dengan inflamasi pada pasien PPOK yang ditunjukkan dengan adanya korelasi antara ADAM33 dengan kadar MMP-9 dan sitokin (IL-6, IL-8 dan IL-10) pada pasien PPOK. Pada Gambar 3 menunjukkan grafik regresi linier antara kadar IL-6 terlarut dengan kadar ADAM33 terlarut dengan determinan R^2 sebesar 0,971, artinya kontribusi kadar IL-6 terlarut terhadap kadar ADAM33 terlarut sebesar 97,1%. Semakin tinggi kadar IL-6 terlarut, maka semakin tinggi pula kadar ADAM33 terlarut dalam serum, yang merupakan hubungan antara sitokin IL-6 dengan ADAM33 dalam patomekanisme PPOK.

Pada Gambar 4 menunjukkan grafik regresi linier antara kadar IL-8 terlarut dengan kadar ADAM33 terlarut dengan nilai determinan R^2 sebesar 0,952, artinya kontribusi kadar IL-8 terlarut terhadap kadar ADAM33 terlarut sebesar 95,2%. Semakin tinggi kadar IL-8 terlarut maka semakin tinggi pula kadar ADAM33 terlarut dalam serum, yang merupakan hubungan antara sitokin IL-8 dan ADAM33 dalam patomekanisme PPOK.

Gambar 5 menunjukkan grafik regresi linier antara kadar IL-10 terlarut dan kadar ADAM33 terlarut dengan determinan R² sebesar 0,797; artinya kontribusi kadar IL-10 terlarut terhadap kadar ADAM33 terlarut adalah 79,7%. Semakin rendah kadar IL-10 terlarut, semakin tinggi kadar ADAM33 terlarut dalam serum, yang merupakan hubungan antara sitokin IL-10 dan ADAM33 dalam patomekanisme PPOK.

Gambar 6 di bawah ini menunjukkan grafik regresi linier antara kadar MMP-9 terlarut dan kadar ADAM33 terlarut. dari ADAM33 dengan koefisien determinasi R² sebesar 0,965; artinya kontribusi kadar terlarut MMP-9 terhadap kadar terlarut ADAM33 adalah sebesar 96,5%. Semakin tinggi kadar MMP-9 terlarut, semakin tinggi pula kadar ADAM33 terlarut dalam serum. Gambar 7. Hubungan antara sitokin MMP-9 dan ADAM33 dalam patomekanisme PPOK.

Gambar 7 di bawah ini menunjukkan grafik regresi linier antara ekspresi mRNA gen ADAM33 dan kadar ADAM33 kandungan terlarut dengan nilai R² sebesar 0,898; artinya kontribusi ekspresi mRNA gen ADAM33 terhadap kandungan terlarut ADAM33 sebesar 89,8%. Semakin tinggi ekspresi mRNA gen ADAM33, semakin tinggi pula kadar terlarut ADAM33 serum yang merupakan hubungan antara ekspresi mRNA gen ADAM33 dan kadar terlarut ADAM33 tingkat terlarut dalam patomekanisme PPOK.

Tabel 8 menunjukkan korelasi kadar ADAM33 antara pasien PPOK dan non-PPOK berdasarkan stadium PPOK. Tahap PPOK dan tahap PPOK antar GOLD. Kadar ADAM33 pada setiap tingkat stadium PPOK EMAS memiliki memiliki nilai deviasi yang tinggi seperti halnya kadar ADAM33 pada pasien non PPOK, sehingga jika kadar ADAM33 pada setiap tingkat PPOK GOLD maka nilai signifikansinya menjadi rendah. Hal ini sama halnya dengan hubungan antara kadar ADAM33 antar stadium PPOK EMAS, kecuali korelasi kadar ADAM33 pada PPOK EMAS yang signifikan secara statistik tahap II dan IV.

Pada Gbr. 8 menunjukkan korelasi antara fungsi paru, ADAM33 dan stadium PPOK EMAS pada pasien PPOK dan non PPOK. Pada Gbr. 8A menunjukkan fungsi paru (FEV1%) dan stadium PPOK EMAS pada pasien PPOK dan non-PPOK. Nilai rerata fungsi paru (FEV1%) menurun sesuai dengan rentang nilai fungsi paru (FEV1%) PPOK EMAS stadium I hingga IV, kecuali pada PPOK EMAS stadium II kecenderungan nilai rerata fungsi paru (FEV1%) mendekati batas terendah rentang nilai fungsi paru (FEV1%) PPOK EMAS stadium II. Pada PPOK EMAS stadium III, nilai rata-rata fungsi paru cenderung mendekati batas tertinggi dari

rentang nilai fungsi paru (FEV1%) PPOK EMAS stadium III. Pada Gambar 8B menunjukkan kadar ADAM33 (ng/ml) dan GOLD PPOK stadium I hingga IV pada pasien PPOK dan non PPOK cenderung lebih rendah, kecuali rerata kadar ADAM33 pada GOLD PPOK stadium II yang cenderung lebih rendah jika dibandingkan dengan rerata kadar ADAM33 pada GOLD PPOK stadium III.

Diskusi

Hasil penelitian ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Shamara dan Fachri (2014): mayoritas pasien PPOK stabil (37 orang, 86%) dan berusia 60-69 tahun (16 orang, 37,2%). Selain itu, 19 pasien PPOK stabil (44,2%) masing-masing bermanifestasi dengan Indeks Brinkmann sedang (2) atau berat (3) karena merokok. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan pasien PPOK yang dirawat di Departemen Pulmonologi, Fakultas Kedokteran, Rumah Sakit Persahabatan, Indonesia: sebagian besar pasien PPOK adalah laki-laki (86,2%) dan hal ini dapat dikaitkan dengan perbedaan persentase perokok laki-laki dan perempuan.

Demikian pula, Suradi dkk. menunjukkan bahwa prevalensi PPOK lebih besar pada laki-laki daripada perempuan yang terdiri dari terdiri dari 49 laki-laki dan 16 perempuan, dimana 47 laki-laki (72%) adalah perokok dengan PPOK eksaserbasi akut dan kultur dahak positif *Mycobacterium tuberculosis* baik pada DM maupun tanpa DM tipe 2. Penelitian ini juga mengungkapkan peran ADAM33 sebagai biomarker peradangan pada pasien PPOK. Kami menemukan kadar mRNA ADAM33 dan ADAM33 terlarut yang lebih tinggi pada pasien PPOK dibandingkan dengan individu non PPOK ($P < 0,01$).

Di antara banyak penelitian yang telah meneliti peran ADAM33 mRNA dan kadar ADAM33 terlarut, sebagian besar terbatas pada pasien asma. Foley dkk. menunjukkan bahwa kadar mRNA ADAM33 pada sel epitel bronkus primer yang dikultur secara *in vitro* dari pasien asma lebih tinggi dibandingkan dengan kadar mRNA ADAM33 pada sel epitel donor dari pasien asma dan sel dari individu normal. Ito et al. membandingkan kadar mRNA ADAM33 pada sel otot polos dari pasien asma dengan kontrol dengan menentukan persentase total sel otot polos kedua kelompok; rasio sel otot polos positif/total lebih tinggi pada pasien asma dibandingkan dengan kontrol. Kadar mRNA ADAM33 lebih tinggi pada sel otot polos dari pasien asma dibandingkan dengan individu kontrol ($P = 0,002$). Puxeddu et al. menunjukkan peningkatan kadar ADAM33 yang dapat larut dan perannya dalam angiogenesis; ADAM33 berperan sebagai

gen remodelling yang berfungsi secara independen terhadap inflamasi saluran napas pada obstruksi saluran napas melalui mekanisme inflamasi. Dengan demikian, ADAM33 berkontribusi pada patogenesis asma dan PPOK melalui interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Secara keseluruhan, sepengetahuan kami, ini adalah laporan pertama tentang kadar mRNA dan ADAM33 terlarut pada pasien PPOK dan individu kontrol.

Pada penelitian Moraes dkk., terdapat kesesuaian dengan penelitian ini, yaitu adanya hubungan antara biomarker reaksi inflamasi pasien PPOK dan kelompok kontrol, yang ditunjukkan dengan kadar IL-6 terlarut yang lebih tinggi pada kelompok pasien PPOK ($32,97 \pm 31,08$ pg/ml) dibandingkan kelompok kontrol ($5,42 \pm 3,72$ pg/ml; $P=0,0110$). Dan ditunjukkan dengan kadar IL-8 terlarut yang lebih tinggi pada pasien PPOK ($23,63 \pm 14,58$ pg/ml) dibandingkan kelompok kontrol ($13,05 \pm 6,73$ pg/ml; $P=0,0217$). Kadar IL-10 terlarut pada pasien PPOK GOLD I (rata-rata = $8,5 \pm 2,7$ pg/mg jaringan) dan Pasien PPOK EMAS II (rata-rata = $7,8 \pm 1,8$ pg/mg jaringan) sebenarnya lebih tinggi lebih rendah daripada pasien dengan fungsi paru-paru (rata-rata = $17,9 \pm 3,1$ pg / mg jaringan, $P < 0,05$). Penelitian Hackett et al. sesuai dengan penelitian ini, yaitu pasien PPOK dengan obstruksi saluran napas ringan hingga sedang (PPOK GOLD I dan II) memiliki kadar IL-10 terlarut sebagai sitokin anti inflamasi lebih rendah pada pasien PPOK dibandingkan dengan pasien non PPOK.

Dalam sebuah artikel ulasan oleh Katarzyna Grzela dkk. berdasarkan beberapa penelitian dari Cataldo dkk. 2002, Gagliardo dkk. 2009, Lee dkk. 2001 dan Lem-jabbar dkk. 1999, terdapat peningkatan kadar MMP-9 yang ditemukan pada serum, dahak, dan bronchoalveolus dari pasien dengan eksaserbasi asma. Pada pasien PPOK, artikel tinjauan ini didasarkan pada studi oleh Brajer et al. 2008 dan Erlewyn-La-jeunesse et al. 2008 juga menunjukkan adanya peningkatan kadar MMP-9 dalam serum, yang berkorelasi lebih negatif dengan indeks Tifeneau-Pinelli (rasio FEV1/FVC). Kadar dan aktivitas MMP-9 dari sampel dahak pasien PPOK menurut penelitian Culpitt et al. 2005, ditemukan 12 kali lebih tinggi dari kelompok kontrol. Jadi, peningkatan kadar MMP-9 serum pada pasien asma tidak setinggi pada pasien PPOK.

Penelitian yang dilakukan oleh Jie Ji et al. mengungkapkan bahwa kadar MMP-9 serum (ng/ml) lebih tinggi pada pasien PPOK perokok (757 (557-1000)) dan pasien PPOK yang tidak merokok (490 (382-801)) dibandingkan dengan kontrol yang tidak merokok dan sehat (430 (251-577)) ($P=0,006$). Peningkatan kadar MMP-9 dalam matriks ekstraseluler sangat penting untuk

proses remodeling pasien PPOK dan ekspresinya diatur oleh inhibitor tertentu, seperti inhibitor jaringan metaloproteinase-1 (TIMP-1). Peningkatan kadar TIMP-1 pada cairan BAL dari kedua kelompok perokok dibandingkan dengan bukan perokok yang sehat dan peningkatan kadar serum MMP-9 pada kelompok PPOK. Peningkatan kadar MMP-9 dan TIMP-1 terlarut telah diamati dalam serum, dahak dan cairan BAL pada PPOK. Penurunan kadar MMP-9 plasma dan peningkatan TIMP-1 yang tidak konsisten pada PPOK mungkin disebabkan oleh fakta bahwa kadar MMP-9 dapat bervariasi dari waktu ke waktu sehubungan dengan tingkat keparahan PPOK dan kebiasaan merokok pada pasien PPOK.

Dalam penelitian Ji dkk., ditunjukkan bahwa perokok mengalami peradangan yang berkelanjutan pada saluran napas pusat (dahak), saluran napas perifer (cairan BAL), dan secara sistemik (darah) dan bahwa respons peradangan ini lebih terkait dengan merokok dibandingkan dengan ada atau tidak adanya keterbatasan aliran udara kronis. Meskipun kadar IL-8 dan MMP-9 tidak berbeda antara kedua kelompok, terdapat hubungan negatif yang signifikan antara kadar IL-8 dan MMP-9 saliva dengan fungsi paru pada PPOK. Penanda inflamasi dalam air liur dapat dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit pada PPOK. Hubungan yang sama ditunjukkan antara biomarker ini dalam serum dan fungsi paru-paru. Penelitian ini menemukan korelasi yang sangat kuat antara IL-8 dan MMP-9 dalam air liur dan peradangan periodontal yang dinilai dari perdarahan gingiva pada orang yang bukan perokok yang sehat, namun tidak pada dua kelompok perokok. Temuan ini menunjukkan bahwa penanda peradangan dalam air liur ini terkait dengan peradangan periodontal dalam keadaan normal dan hubungan ini tidak terlihat pada perokok ketika aktivitas peradangan dipicu oleh rangsangan proinflamasi yang kuat seperti asap rokok²⁸. Peningkatan kadar MMP-9 dalam matriks ekstraseluler penting untuk proses remodeling pada PPOK dan ekspresinya diperkirakan diatur oleh inhibitor spesifik, seperti TIMP-1. Ji et al. menemukan peningkatan kadar TIMP-1 dalam cairan BAL dari kedua kelompok perokok dibandingkan dengan bukan perokok dan peningkatan kadar MMP-9 dalam serum pada kelompok PPOK. Peningkatan kadar MMP-9 dan TIMP-1 telah diamati dalam serum, dahak dan cairan BAL pada pasien PPOK. Namun, terdapat hasil yang bertentangan yang menunjukkan penurunan kadar MMP-9 dan TIMP-1 plasma pada PPOK. Hasil yang tidak konsisten ini mungkin disebabkan karena kadar MMP dapat bervariasi dari waktu ke waktu pada PPOK. Perbedaan tingkat keparahan penyakit dan kebiasaan merokok pada populasi penelitian juga dapat menjelaskan perbedaan hasil antar penelitian.

ADAM33 dan MMP yang dapat larut adalah enzim penting dalam proses yang terlibat dalam renovasi dan degradasi matriks ekstraseluler. Peningkatan aktivitas MMP-9 merupakan bagian penting dari perkembangan pasien PPOK, yang terkait dengan komponen lain dalam patogenesis PPOK. Dengan demikian, ADAM33 bertanggung jawab atas remodeling saluran napas dan hiperresponsif bronkial pada tahun-tahun awal kehidupan. Heterogenitas genetik yang ditemukan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa asma disebabkan oleh beberapa mutasi pada gen yang sama. Di sisi lain, pola yang berbeda dari linkage disequilibrium (LD) di antara populasi yang berbeda menunjukkan bahwa faktor penyebab yang tidak diproses mungkin sama, tetapi bermacam-macam SNP pada LD yang kuat dengan varians yang berbeda di antara kelompok etnis. Penelitian di masa depan mengenai genetika asma dan PPOK harus mengevaluasi latar belakang genetik pasien dengan riwayat asma yang berkembang menjadi obstruksi saluran napas yang tidak dapat disembuhkan dengan fenotipe seperti PPOK. Semua studi ilmu dasar yang menjelaskan perubahan genetik tidak akan banyak berarti bagi dokter jika kita tidak dapat menggunakan pengetahuan ini dalam praktik klinis. Profil genetik setiap individu dan pola ekspresi enzimatis yang dihasilkan dapat menuntun kita untuk menegakkan diagnosis cepat terhadap potensi asma yang parah, perbaikan saluran napas dan pembentukan kasus PPOK secara bertahap dan cepat, baik pada perokok maupun yang bukan perokok. Telah diketahui bahwa subjek dengan penurunan fungsi paru yang lebih rendah atau dengan batas normal pada tes fungsi menunjukkan risiko kematian yang lebih besar dan kebutuhan untuk rawat inap. Hal ini akan bermanfaat bagi semua calon pasien dan penyedia layanan kesehatan.

Penelitian Fei Xu dkk., sesuai dengan penelitian ini, dapat membuktikan bahwa pada inflamasi kronik terjadi kerusakan dan metaplasia pada epitel saluran napas. Inflamasi yang terjadi dalam waktu yang lama menyebabkan terbentuknya jaringan ikat pada dinding saluran napas. Epitel dinding saluran napas menghasilkan faktor pertumbuhan epidermis (EGFs/epidermal growth factors) dan berbagai enzim protease, terutama MMP-9, yang menghambat degradasi matriks ekstraseluler sehingga terjadi perubahan komposisi dan kuantitas yang berhubungan dengan penebalan epitel dinding saluran napas. Kebiasaan merokok menghirup banyak senyawa kimia yang menginduksi peradangan kronis dan kerusakan saluran napas. Peradangan kronis berkontribusi terhadap kerusakan struktural dan seluler pada epitel dinding saluran napas, yang mengakibatkan fibrosis dan kerusakan saluran napas kecil. Sitokin pada inflamasi saluran napas pada pasien PPOK, seperti IL-6, IL-8 sebagai sitokin proinflamasi

yang meningkat dan IL-10 sebagai sitokin antiinflamasi yang menurun. Kebiasaan merokok menyebabkan kerusakan dan disfungsi sel endotel, terjadi pengendapan matriks ekstraseluler dimana profil protein matriks mengalami perubahan sehingga terjadi remodelling saluran napas. Sehingga pada saluran napas pasien PPOK yang telah mengalami remodelling terjadi peningkatan MMP-9.

Sebagai anggota superfamili ADAM-metalloproteinase yang bergantung pada seng, ADAM33 mengatur fungsinya sendiri dan fungsi berbagai protein lain melalui pembelahan proteolitik. ADAM33 memiliki beberapa domain termasuk prodomain, katalitik, metaloprotease, disintegrin (pengikat integrin), faktor pertumbuhan kaya sistein / epidermal (kontak sel-sel), domain transmembran dan sitoplasma, dan memiliki berbagai bentuk yang mengandung berbagai kombinasi dari domain-domain ini. ADAM33 sebagian besar diekspresikan dalam sel struktural saluran napas, termasuk epitel saluran napas, otot polos saluran napas, miofibril, dan fibroblas, yang diperkirakan memiliki spektrum fungsi yang luas, seperti mekanisme yang bergantung pada protease dan mekanisme independen. ADAM33 membelah protein dari permukaan sel dan dapat memfasilitasi pelepasan sitokin dan faktor pertumbuhan. Patogenesis PPOK melibatkan rekrutmen dan regulasi neutrofil, makrofag, dan limfosit ke paru-paru, serta ketidakseimbangan yang diinduksi antara proteinase dan antiproteinase, yang semuanya mengakibatkan kerusakan parenkim paru-paru dan remodelling saluran napas. Berdasarkan profil ekspresi dan fungsinya, ADAM33 terlibat dalam patogenesis PPOK. Penelitian Xinyan Wang et al. menunjukkan bahwa (polimorfisme nukleotida tunggal) SNP Q-1 pada gen ADAM33 secara statistik signifikan ($P > 0,01$) terkait dengan pelepasan IL-8 pada sampel dahak pasien PPOK. Oleh karena itu, ADAM33 dapat mempengaruhi pelepasan sitokin dan faktor pertumbuhan, yang menyebabkan infiltrasi sel inflamasi di saluran napas.

Pada data penelitian ini, korelasi rerata fungsi paru dengan stadium PPOK EMAS dan non PPOK seperti yang ditunjukkan oleh diagram boxplot Gbr. 8A, terdapat kecenderungan pada PPOK EMAS stadium II mendekati batas terendah rentang nilai fungsi paru (FEV1%) PPOK EMAS stadium II, sedangkan pada PPOK EMAS stadium III rerata nilai fungsi paru (FEV1%) cenderung mendekati batas tertinggi rentang nilai fungsi paru (FEV1%) PPOK EMAS stadium III. Pada tingkat korelasi ADAM33 seperti yang ditunjukkan pada diagram boxplot Gambar 8B, terdapat rerata kadar ADAM33 pada PPOK GOLD stadium II yang cenderung lebih rendah jika

dibandingkan dengan rerata kadar ADAM33 pada PPOK GOLD stadium III. Hal ini dikarenakan pada PPOK GOLD stadium II kecenderungan nilai rerata fungsi paru mendekati batas terendah dari rentang nilai fungsi paru (FEV1%) PPOK GOLD stadium II, sedangkan pada PPOK GOLD stadium III nilai rerata fungsi paru cenderung mendekati batas tertinggi dari rentang nilai fungsi paru (FEV1%) PPOK GOLD stadium III.

Tingkat fibrotik jaringan paru tidak berhubungan langsung dengan konsumsi oksigen. Fungsi paru (FEV1%) dan kadar ADAM33 tidak berhubungan langsung karena ADAM33 terlibat dalam mekanisme fibrotik jaringan paru, namun fungsi paru ditentukan oleh kadar oksigen. Oleh karena itu, kami tidak menemukan hubungan langsung antara kadar ADAM33 dan Fungsi Paru (FEV1%).

Kesimpulan

Pasien PPOK menunjukkan kadar mRNA dan ADAM33 terlarut yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan individu non PPOK. Dengan demikian, ADAM33 dapat berfungsi sebagai biomarker inflamasi pada pasien PPOK.

LAMPIRAN

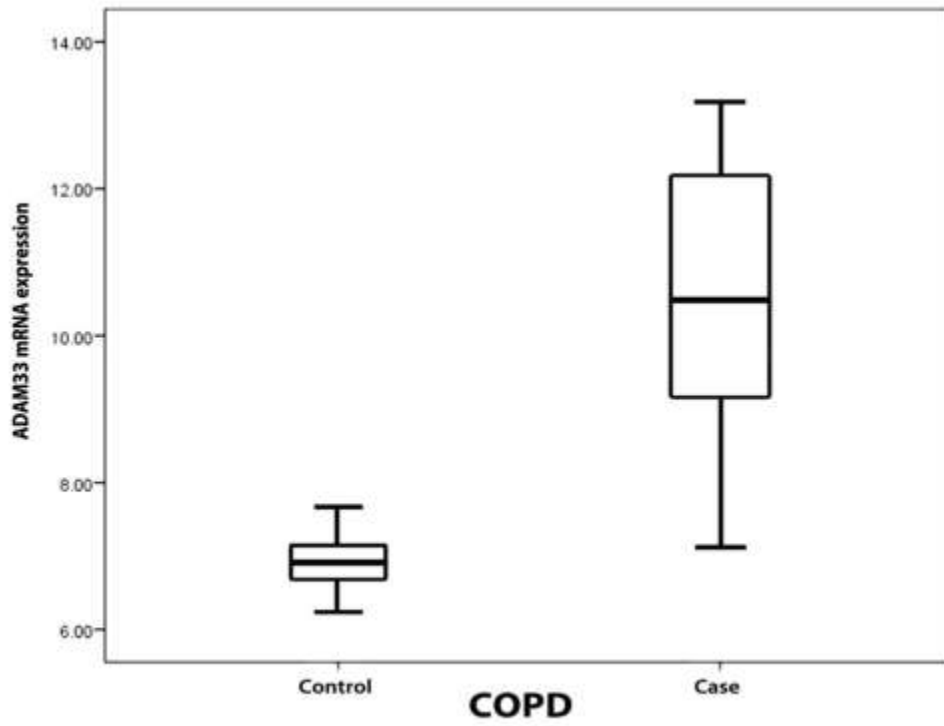


Figure 1. Boxplot for the levels of *ADAM33* mRNA in COPD patients and non-COPD individuals.

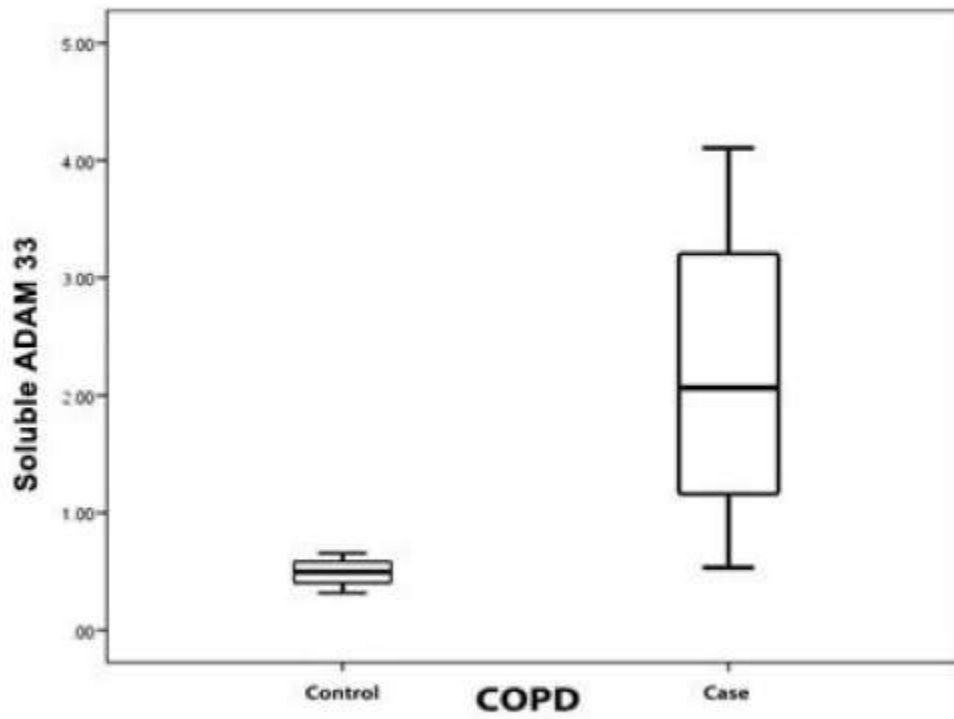


Figure 2. Boxplot for the levels of soluble *ADAM33* in COPD patients and non-COPD individuals.

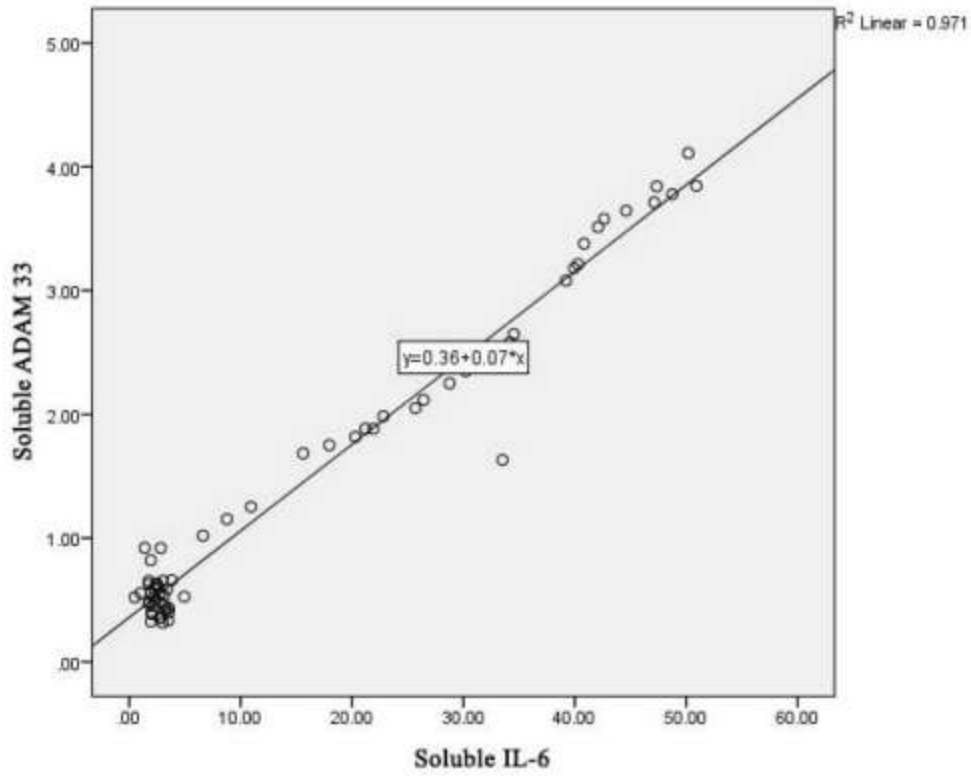


Figure 3. Linear regression graph between IL-6 and ADAM33 level in COPD patients.

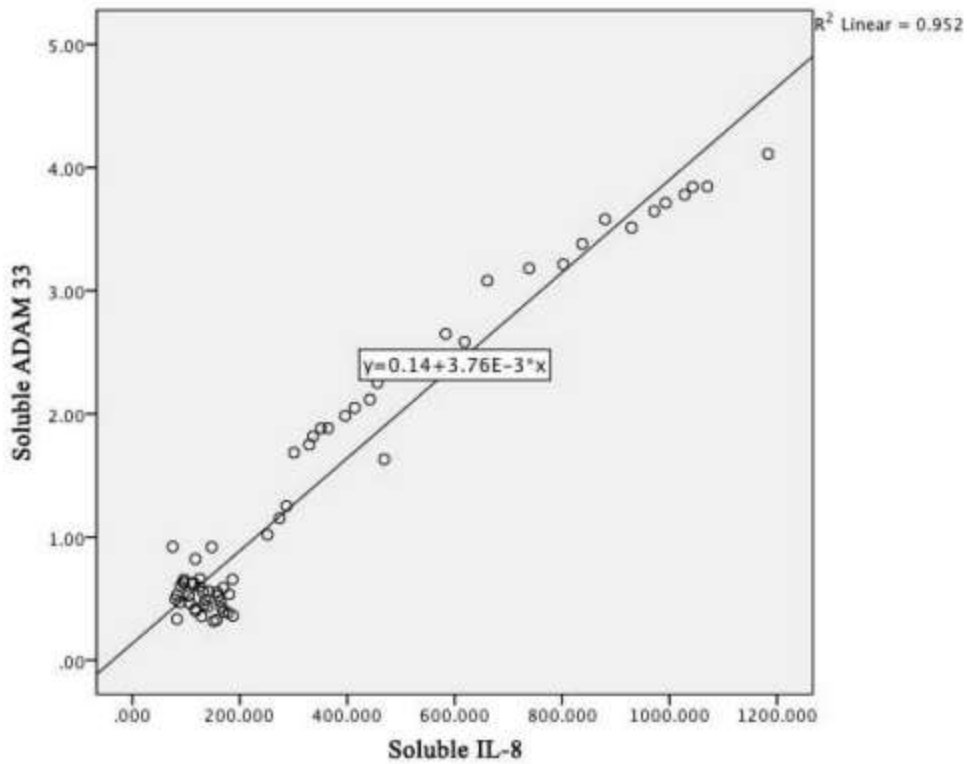


Figure 4. Linear regression graph between IL-8 and ADAM33 level in COPD patients.

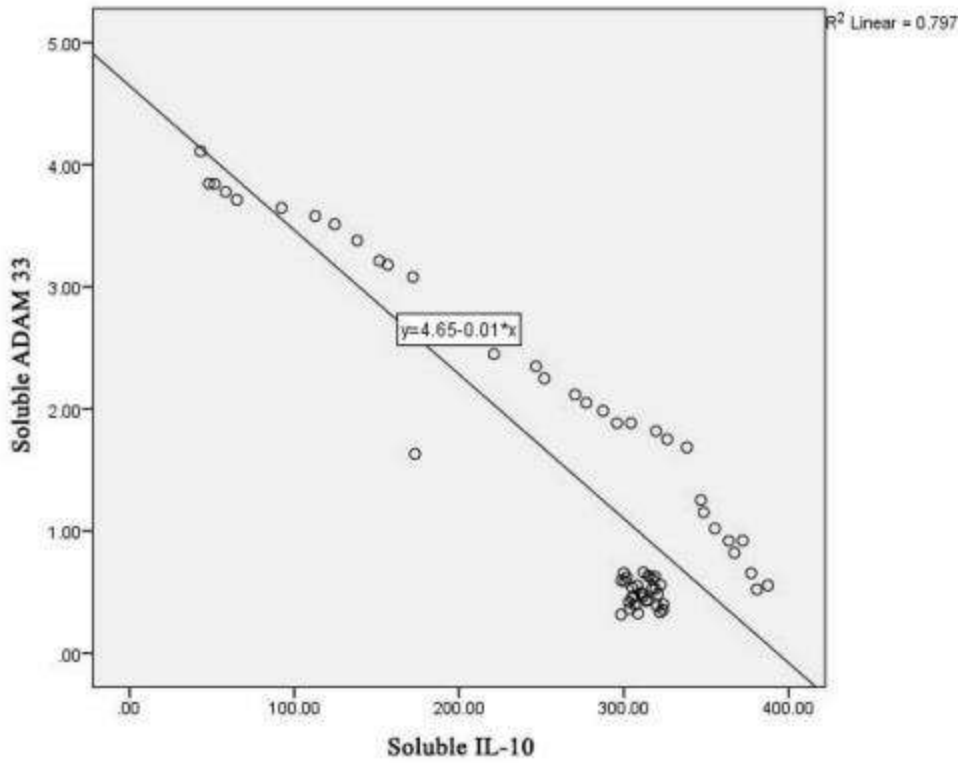


Figure 5. Linear regression graph between IL-10 and ADAM33 level in COPD patients.

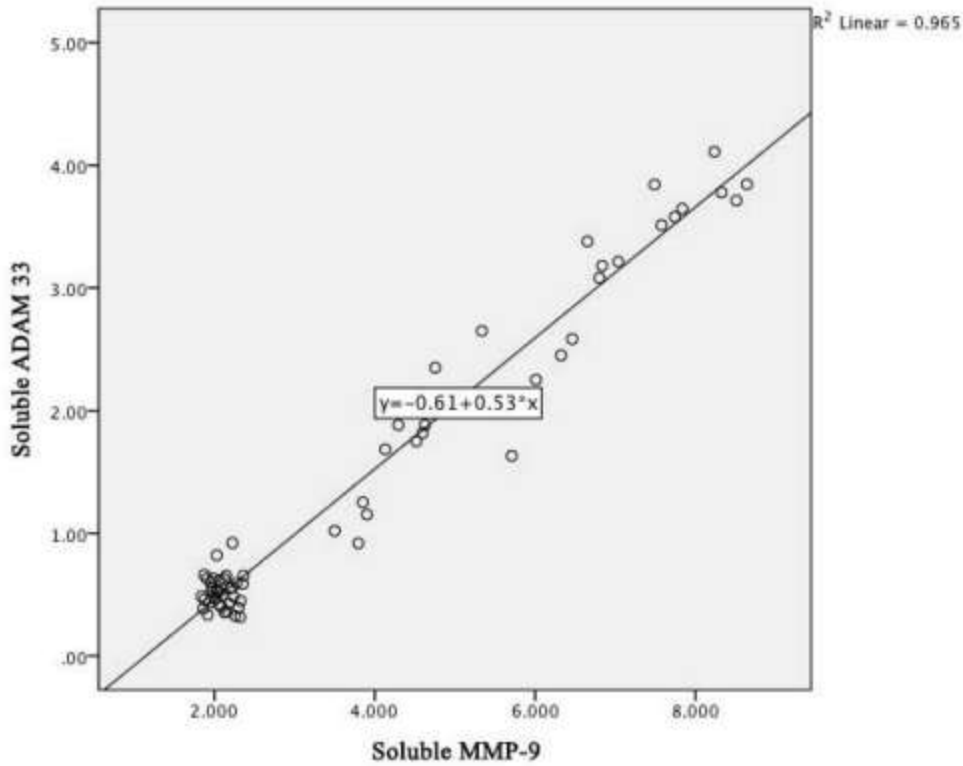


Figure 6. Linear regression graph between MMP-9 and ADAM33 level in COPD patients.

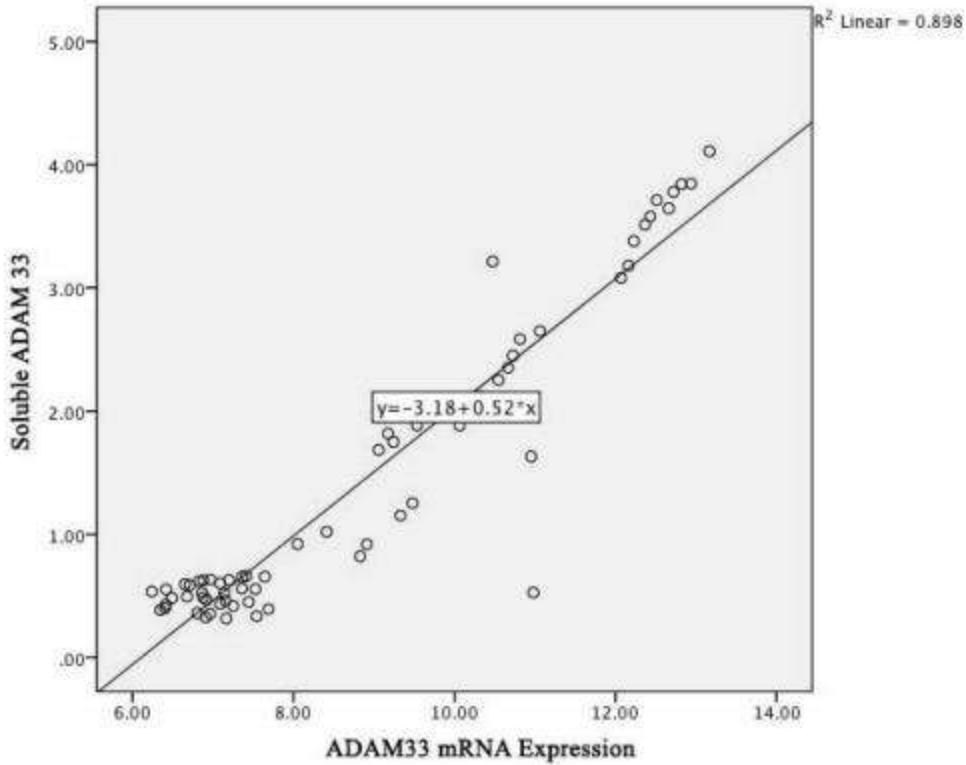


Figure 7. Linear regression graph between of ADAM33 mRNA expression and ADAM33 soluble levels in COPD patients.

Patient characteristics	Group		P value
	COPD (cases; n = 37)	Non-COPD (Control; n = 29)	
Gender			
Male	33	89.19%	0.471
Female	4	10.81%	
Age (years old): mean (SD)/min-max	65.68 (5.40)/60-80	67 (6.63)/60-81	0.269
Brinkmann Index			
0	5	17	0.973
1	6	4	
2	9	6	
3	17	2	

Table 1. Basic characteristics of COPD patients and non-COPD individuals.

COPD obstruction stage GOLD	Amount	Percentage (%)
I	10	27.03
II	12	32.43
III	10	27.03
IV	5	13.51

Table 2. Characteristics of COPD patients stage of obstruction GOLD.

Biomarkers	Not a COPD patient (n = 29)		COPD patient(n = 37)		P*
	Mean (SD)	95% CI	Mean (SD)	95% CI	
Soluble IL-6 (pg/ml)	2.619 (0.5840)	2.397-2.842	25.526 (18.866)	19.90-31.15	<0.001
Soluble IL-8 (pg/ml)	133.63 (33.386)	120.93-146.33	513.457 (331.796)	402.83-624.084	<0.001
Soluble IL-10 (pg/ml)	311.23 (8.12)	308.1-314.3	240.01 (112.34)	202.6-277.5	0.001

Table 3. Differences in soluble levels of IL-6, IL-8, IL-10 in COPD patients and non COPD patients. *Independent sample t test.

Biomarker	Not a COPD patient (n = 29)		COPD patient (n = 37)		P*
	Mean (SD)	95% CI	Mean (SD)	95% CI	
Soluble MMP-9 (ng/ml)	2.105 (0.16)	2.043-2.165	5.205 (2.126)	4.496-5.913	<0.001

Table 4. Differences in soluble levels of MMP-9 in COPD patients and non-COPD patients. *Independent sample t test.

Variable correlation	Case (COPD patient) (n = 37)		Control (not COPD PATIENT) (n = 29)	
	r	P*	R	P*
Soluble ADAM33 with soluble MMP-9	0.967	<0.001	-0.015	0.470
ADAM33 mRNA expression with soluble MMP-9	0.899	<0.001	0.078	0.345

Table 5. Correlation of ADAM33 Soluble Levels and ADAM33 mRNA expression with MMP-9 in COPD patients and non-COPD patients. *Spearman correlation.

Variable correlation	Case (COPD patient) (n = 37)		Control (not COPD patient) (n = 29)	
	R	P*	R	P*
Soluble ADAM33 with soluble IL-6	0.976	<0.001	-0.186	0.167
Soluble ADAM33 with soluble IL-8	0.976	<0.001	-0.211	0.138
Soluble ADAM33 with soluble IL-10	-0.947	<0.001	-0.106	0.292
Soluble ADAM33 with ADAM33 mRNA expression	0.897	<0.001	-0.032	0.435
Soluble IL-6 with ADAM33 mRNA expression	0.945	<0.001	-0.079	0.343
Soluble IL-8 with ADAM33 mRNA expression	0.908	<0.001	-0.228	0.118
Soluble IL-10 with ADAM33 mRNA expression	-0.950	<0.001	-0.076	0.347

Table 6. Correlation between soluble cytokines levels (IL-6, IL-8 dan IL-10) and ADAM33 *Spearman correlation.

Variable correlation	Case (COPD patient) (n = 37)		Control (not COPD patient) (n = 29)	
	r	P*	R	P*
Soluble IL-6 with soluble MMP-9	0.973	<0.001	-0.003	0.494
Soluble IL-8 with soluble MMP-9	0.974	<0.001	0.497	0.003
Soluble IL-10 with soluble MMP-9	-0.943	<0.001	-0.467	0.005

Table 7. Correlation of soluble cytokine levels (IL-6, IL-8 and IL-10) with MMP-9. *Spearman correlation.

GOLD COPD Stage (n = 37 patients)	ADAM33 Level of GOLD COPD Stage V.S Non COPD Patients		P-value	P-value (Inter GOLD COPD stage patients)
	ADAM33 Level (mean ± SD) ng/ml	ADAM33 Level of Non-COPD Patient (mean ± SD) ng/ml		
I (n = 10 patients) (FEV ₁ % = 96.10 ± 28.98)	(2369.10 ± 1536.34)	(416.3 ± 201.99)	0.639	0.405
II (n = 12 patients) (FEV ₁ % = 65.73 ± 9.79)	(1589.00 ± 1098.45)	(416.3 ± 201.99)	0.184	
III (n = 10 patients) (FEV ₁ % = 39.86 ± 4.14)	(1857.00 ± 1266.31)	(416.3 ± 201.99)	0.230	
IV (n = 5 patients) (FEV ₁ % = 24.10 ± 4.02)	(1102.80 ± 683.45)	(416.3 ± 201.99)	0.179	

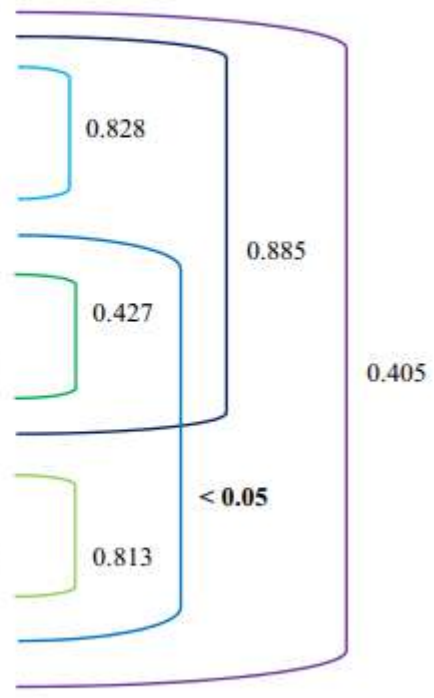


Table 8. The correlation of ADAM33 level between COPD and non-COPD patients according to GOLD COPD stage and their inter GOLD COPD stage.

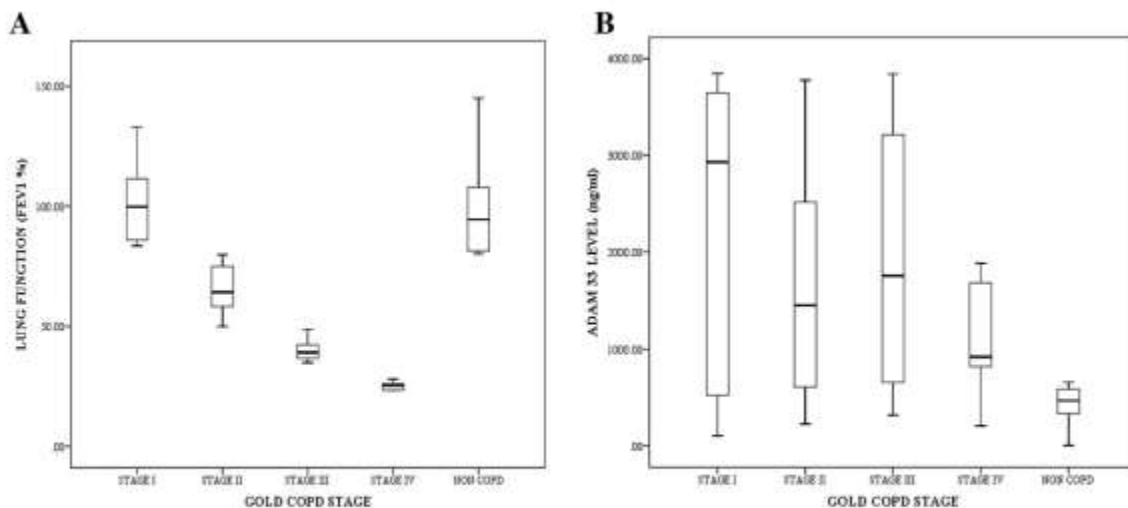


Figure 8. The correlation between lung function, ADAM33 level and GOLD COPD stage in COPD and non-COPD patients; (A) the lung function and GOLD COPD stage in COPD and non-COPD patient; (B) the ADAM33 level and GOLD COPD stage in COPD and non-COPD patients.

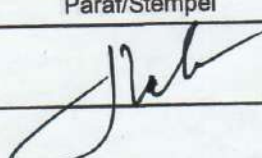
• Journal Reading (Kognitif)

Nama Dokter Muda	Muhammad Hanif Muhibat
NIM	2018730128
Tanggal	5 Mei 2023
Judul Kasus	Heparin for patient with coronavirus disease 2019 and Hypercoagulation complication

Aspek yang dinilai	Skor				
	1	2	3	4	5
Kemampuan analisis				✓	
Penguasaan teori				80	✓
Referensi				✓	
Cara penyajian				✓	
Total					
Nilai % = (Total/20) x 100%					

Keterangan : 1 = sangat kurang (20%), 2 = kurang (40%), 3 = sedang (60%), 4 = baik (80%), dan 5 = sangat baik (100%)

Komentar penilai

Nama Penilai	Paraf/Stempel
dr. M. Fachri, Sp.P., FAPSR, FISR	

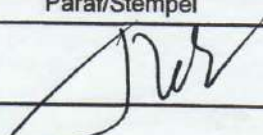
• Journal Reading (Kognitif)

Nama Dokter Muda	M. Irfan Ramaputra.P
NIM	2018730123
Tanggal	5/19/2023
Judul Kasus	The strong correlation between ADAM193 Expression and airway Inflammation in Chronic pulmonary disease

Aspek yang dinilai	Skor				
	1	2	3	4	5
Kemampuan analisis				✓	
Penguasaan teori				✓	
Referensi				✓	
Cara penyajian				✓	
Total					
Nilai %=(Total/20)x100%					

Keterangan : 1 = sangat kurang (20%), 2 = kurang (40%), 3 = sedang (60%), 4 = baik (80%), dan 5 =sangat baik(100%)

Komentar penilai

Nama Penilai	Paraf/Stempel
Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp.P, FLSR, FAPSR	

Lembar Asli : Koord. Kepaniteraan
Lembar Copy : Mahasiswa

Ilmu Penyakit Dalam

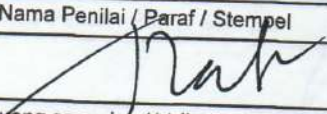
• Kasus (Psikomotor)

Bagian / Stase	Inferna									
Nama Penilai	Dr. dr. M. Fachri, Sp.P, FISR, FAPSR									
Nama Dokter Muda	Muhammad Hanif Muhibat									
Tanggal	19 Mei 2023									
Keluhan Utama/Diagnosis	PPOK Eksaserbasi Ringan									
Kompleksitas kasus	Rendah/sedang/tinggi *									
Fokus mini CEX	Pengambilan data/diagnosis/penatalaksanaan/konseling **									
Tipe konsultasi	Prognosis baik/prognosis buruk/bukan keduanya									
Aspek	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Ketrampilan anamnesis								✓		
2. Ketrampilan pemeriksaan fisik								✓		
3. Profesionalisme								✓		
4. Pengambilan keputusan klinis								✓		
5. Ketrampilan konseling dan komunikasi								✓		
6. Efisiensi									✓	
7. Keseluruhan kompetensi klinis								✓		
Total								✓		
Nilai % = $(\text{Total}/9n_{\text{aspek}}) \times 100\%$										

Keterangan : 0 = tidak dilakukan penilaian, 1-3 = perlu bimbingan, 4-6 = perlu latihan, 7-9 = mahir

Komentar penilai terhadap dokter muda dalam kegiatan ini

Komentar dokter muda terhadap kemampuannya dalam kegiatan ini

Nama Penilai / Paraf / Stempel	Nama Dokter Muda / Paraf
	Muhammad Hanif Muhibat

*) lingkari yang sesuai. **) lingkari yang sesuai (boleh lebih dari satu)

Lembar Asli : Koord. Kepaniteraan
Lembar Copy : Mahasiswa

Ilmu Penyakit Dalam



DOKTER MUDA FKK UMJ

ACARA PERTEMUAN : Journal Readers
 TANGGAL : 5/9/2023
 JUDUL ACARA : Journal Reading "Strong Correlate of ADAM 33
 DOSEN PEMBIMBING : Dr. dr. Muhamad Fachri, Sp.P., FISR, FAPSR

No.	Nama	Stase	Tanda Tangan	Keterangan
1.	M. Irfan Ranaputra D	Intern		Presenta
2.	M. Hanif Muhibat	Intern		Audience
3.	Shelina Rahmadani	Intern		Audience
4.	Syanifit Alawiyah	Intern		Audience
5.	Farras Fairuzakiyah S.	Intern		Audience

NOTULENSI ACARA (dibuat oleh sekretaris kelompok)

Diskusi

- 1) Mengapa IL-6, IL-8 meningkat pada pasien PPOK & IL-10 menurun?
 IL-6 & IL-8 meningkat akibat proses inflamasi & IL-10 sebagai Anti inflamasi akan menurun.
 - 2) Apa itu MMP-9 dan bagaimana perannya?
 MMP-9 merupakan protease yang di sekresikan oleh sel epitel yang rusak/buruk.
 - 3) Apa itu cairan BAL? → Bronkoalveolar lavage merupakan teknik diagnostik menggunakan bronkoskop elastis dan dilakukan bilasan bronki.
 ADAM 33 merupakan marker yang menandakan fibrosis pada epitel saluran pernapasan. Sehingga semakin tinggi kadar ADAM 33 menandakan semakin tingginya fibrosis pada saluran nafas.
 - 4) Apa itu Index tifano-pireti → merupakan index spirometry yang digunakan untuk mengukur kadar obstruksi pada paru. Index ini mengukur kemampuan pasien untuk mengembuskan udara dalam 1 detik pertama.
- Konsep inflamasi PPOK →
- 1). kronik
 - 2). kronik reversible sebagai Neutrofilik inflamasi
 - 3). kronik irreversible.
- eosinofilik inflamasi → IL-4, IL-5, IL-13 → T-helper 2 sebagai faktor

Jakarta, 5/15/2023

Dokter Pembimbing

Notulensi

Dr. dr. Muhamad Fachri, Sp.P., FAPSR, FISR

M. Irfan Ranaputra D



DOKTER MUDA FKK UMJ

ACARA PERTEMUAN

JOURNAL READING

TANGGAL

5 Mei 2023

JUDUL ACARA

Heparin untuk pasien COVID-19 dan hiper koagulasi

DOSEN PEMBIMBING

Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp.P, FISR, FAPSR

No.	Nama	Stase	Tanda Tangan	Keterangan
1	Muhammad Hanif Muhibat	Intern		Presentator
2	M. Irfan Pana Putra	Intern		audience
3	Shehina Fahmedani	Intern		audience
4	Farrar Farruzatiah S.	Intern		audience
5	Jusufah Alamiyah	Intern		audience
6	Nadya Lutfi	Intern		audience

NOTULENSI ACARA (dibuat oleh sekretaris kelompok)

• komplikasi trombotik pada COVID 19 intidennya tinggi pada pasien kritis
 tujuan penelitian untuk membandingkan efektifitas unfractioned heparin (UFH) dan low molekulat weight heparin (fondaparinux) pada pasien COVID-19 dengan komplikasi hiperkoagulasi

• pedoman tata laksana tromboemboli COVID-19.

1. LMWH mencegah tromboemboli vena (VTE).
2. LMWH memiliki efek antitrombotik untuk melawan proinflamasi COVID 19.

• peniliran untuk membandingkan UFH dan LMWH, dengan nilai D-Dimer.

Hasil : • Pengukuran UFH dan LMWH menunjukkan penurunan nilai D-Dimer yang signifikan → memiliki efektifitas yang sama untuk pengobatan koagulopati.

• pasien perempuan merupakan mayoritas penderita komplikasi hiperkoagulasi COVID-19

Jakarta, 5 Mei 2023

Dokter Pembimbing

Dr. dr. Muhammad Fachri Sp.P, FISR, FAPSR

Notulensi



Journal Reading

Heparin for patients with coronavirus disease 2019 and hypercoagulation complications: A cohort study

Disusun oleh:
Muhammad Hanif Muhibat (2018730128)

Pembimbing:

DR. dr. Muhammad Fachri, Sp.P, FISR., FAPSR,

Cohort Study

Heparin for patients with coronavirus disease 2019 and hypercoagulation complications: A cohort study

Muhammad Fachri^a, Mochammad Hatta^{b,*}, Sefia Nabila Nur Azmi Tarigan^a, Risky Akaputra^a, Ressy Dwiyantri^{c,d}, Ahmad Syukri^{b,e}, Ade Rifka Junita^{b,e}, Muhammad Reza Primaguna^f, Andini Febrianty^c

^a Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Health, Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta, Indonesia

^b Molecular Biology and Immunology Laboratory, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

^c Department of Forensic and Medicolegal, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

^d Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Tadulako University, Palu, Indonesia

^e Postgraduate School, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

^f Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

ARTICLE INFO

Keywords:

Heparin
LMWH (Fondaparinux)
Hypercoagulation
COVID-19
D-dimer

ABSTRACT

Background: Thrombotic complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19) are a worrisome aspect of the disease due to their high incidence in critically ill patients and their poor clinical outcomes. The aim of this study was to compare the effectiveness of unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH) (fondaparinux) in hospitalized COVID-19 patients with hypercoagulable complications.

Material and methods: The study design used a retrospective cohort approach incorporating pre- and post-tests via secondary data extracted from the medical records of inpatients with confirmed COVID-19.

Results: Among the 98 individuals studied (52% women; 30.6% at >60 years of age), 35 patients received UFH, while the remaining 63 patients received LMWH (fondaparinux). The greatest decrease in the D-dimer value (0.01 ± 0.5 g fibrinogen equivalent units/mL) was observed in 12 (34.3%) and 15 (23.8%) patients in the UFH and LMWH (fondaparinux) groups, respectively. Most inpatients with confirmed COVID-19 were aged 50-59 years and were women.

Conclusion: There was a tendency toward increased D-dimer, normal prothrombin time, normal activated partial thromboplastin clotting time, and increased fibrinogen values in each COVID-19 patient. The results demonstrated a significant relationship between the D-dimer and prothrombin time parameter in confirmed COVID-19 inpatients.

ABSTRAK

LATAR BELAKANG :

- Komplikasi trombotik COVID-19 merupakan aspek penyakit yang mengkhawatirkan karena insidennya yang tinggi pada pasien yang sakit kritis dan hasil klinisnya yang buruk.
- Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan efektivitas unfractionated heparin (UFH) dan low molecular weight heparin (LMWH) (fondaparinux) pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan komplikasi hiperkoagulasi.

BAHAN DAN METODE:

Menggunakan pendekatan kohort retrospektif yang menggabungkan hasil tes pra dan pasca melalui data sekunder yang diambil dari rekam medis pasien rawat inap dengan COVID-19 yang dikonfirmasi

ABSTRAK

HASIL :

Di antara 98 orang yang diteliti (52% wanita; 30,6% pada usia >60 tahun), 35 pasien menerima UFH, sementara 63 pasien lainnya menerima LMWH (fondaparinux). Penurunan terbesar dalam nilai D-dimer ($0,01 \pm 0,5$ g unit ekuivalen fibrinogen/mL) diamati pada 12 (34,3%) dan 15 (23,8%) pasien dalam kelompok UFH dan LMWH (fondaparinux). Sebagian besar pasien rawat inap dengan COVID-19 yang dikonfirmasi berusia 50–59 tahun dan adalah perempuan.

KESIMPULAN :

Terdapat kecenderungan peningkatan D-dimer, waktu protrombin normal, waktu pembekuan tromboplastin parsial teraktivasi normal, dan peningkatan nilai fibrinogen pada setiap pasien COVID-19. Hasilnya menunjukkan hubungan yang signifikan antara D-dimer dan parameter waktu protrombin pada pasien rawat inap COVID-19 yang dikonfirmasi.

PENDAHULUAN

- COVID 19 merupakan pandemi global yang berdampak buruk secara global, menyebabkan lebih dari 3,8 juta kematian di berbagai negara, termasuk Indonesia
- Komplikasi trombotik (hiperkoagulasi) COVID 19 insidensi tinggi pada pasien yang sakit kritis dan gambaran klinis yang buruk.
- Beberapa kasus koagulopati pada pasien dengan COVID-19 bermanifestasi sebagai trombosis arteri atau vena.
- Patofisiologi trombotik COVID 19 belum diketahui pasti, namun ada beberapa kemungkinan mekanisme yaitu respon imun pejamu yang berkontribusi terhadap cedera sel endotel vaskular, inflamasi, aktivasi kaskade koagulasi melalui ekspresi faktor jaringan, dan penghentian fibrinolisis.

PENDAHULUAN

- Pedoman penatalaksanaan tromboemboli pada COVID-19 oleh WHO :
 1. Penggunaan heparin berat molekul rendah / *low molecul weight heparin* (LMWH) untuk mencegah tromboemboli vena (VTE).
 2. LMWH memiliki sifat anti inflamasi, yang mungkin bermanfaat dalam melawan keadaan proinflamasi yang disebabkan oleh virus corona.
 3. Heparin memiliki efek supresif terhadap ekspresi interleukin (IL)-6 dan IL-8 dalam sel epitel paru, dapat membantu mengurangi komplikasi trombotik
- LMWH (fondaparinux) adalah penghambat faktor Xa tidak langsung
- LMWH (fondaparinux) tidak menghambat trombin sama sekali
- LMWH (fondaparinux) lebih baik untuk mencegah trombositopenia yang diinduksi heparin.

TUJUAN PENELITIAN

Membandingkan efektivitas unfractionated heparin (UFH) dan LMWH (fondaparinux) pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan komplikasi hiperkoagulasi.

Metode Penelitian

DESAIN PENELITIAN

- Penelitian bersifat observational analitik
- Rancangan penelitian menggunakan pendekatan kohort retrospektif pre dan post test

Tempat dan waktu penelitian

Data sekunder yang diambil dari rekam medis pasien rawat inap yang terkonfirmasi diagnosis COVID-19 di Rumah Sakit Islam Jakarta Sukapura antara Agustus 2020 dan Agustus 2021

Studi ini dilakukan sesuai dengan kriteria STROCSS

Penelitian ini diajukan kepada komite etik Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta, Indonesia

Metode Penelitian

Analisis Statistik

- Data berfokus pada nilai referensi D-dimer yang diperoleh dengan metode chemiluminescent immunoassay, yaitu, 0,036–0,708 g unit setara fibrinogen (FEU)/mL.
- Uji chi-square untuk membandingkan dua kelompok variable
- Uji independent sample T test untuk membandingkan dua kelompok variable
- Uji normalitas Kolmogorov–Smirnov untuk menentukan apakah ada perbedaan signifikan antar masing-masing kelompok
- Uji chi-square dan uji normalitas Kolmogorov–Smirnov juga dilakukan pada data karakteristik pasien.
- Untuk semua tes statistik, nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.
- Semua perhitungan menggunakan IBM SPSS Statistics versi 26 (IBM Corporation).

Metode Penelitian

- **Efektivitas pemberian heparin dibandingkan berdasarkan nilai D-dimer sebelum dan sesudah pengobatan.**
- Dari 702 kasus COVID-19 rawat inap yang dikonfirmasi, hanya 11 pasien yang menjalani pemeriksaan PT dan aPTT aktif sebelum dan sesudah pemberian antikoagulan, di antaranya, 9 menerima heparin dan 2 lainnya menerima LMWH (fondaparinux).
- penelitian tentang efektivitas pemberian heparin tidak dapat dilakukan berdasarkan nilai PT dan aPTT karena jumlah populasi dari masing-masing kelompok tidak seimbang.
- Pasien yang menerima tes fibrinogen sebelum dan sesudah antikoagulan tidak dicatat
- Studi tentang efektivitas pemberian heparin tidak tersedia.

HASIL PENELITIAN

- Tabel 1–3 masing-masing menggambarkan distribusi pasien berdasarkan usia, jenis kelamin, dan D-dimer. Nilai D-dimer tertinggi (1,01–5 g FEU/mL) diamati pada 44 pasien (44,9%), dan nilai D-dimer terendah (<0,708 g FEU/mL) ditemukan pada 8 pasien (8,2%).
- Tabel 4 menunjukkan perbandingan frekuensi kelompok UFH (n = 35) dan LMWH (fondaparinux) (n = 63) dibagi berdasarkan umur dan jenis kelamin. Tidak ada perbedaan bermakna ($p > 0,05$) pada variabel umur atau jenis kelamin antara kelompok UFH dan LMWH (fondaparinux).

HASIL PENELITIAN

Table 1
Distribution by age of inpatients with confirmed COVID-19.

Age	Number of Patients	
	N	%
21-30	6	6.1
31-40	18	18.4
41-50	19	19.4
51-60	25	25.5
>60	30	30.6
Amount	98	100.0

Table 2
Distribution by sex of inpatients with confirmed COVID-19.

Sex	Number of Patients	
	N	%
Male	47	48
Female	51	52
Amount	98	100.0

Table 3
Distribution based on the admission D-Dimer values of inpatients with confirmed COVID-19.

Early D-Dimer	Number of Patients	
	N	%
<0.708 g FEU/mL	8	8.2
0.708-1 g FEU/mL	21	21.4
1.01-5 g FEU/mL	44	44.9
5.01-10 g FEU/mL	10	10.2
>10 g FEU/mL	15	15.3
Amount	98	100.0

Table 4
Frequency Comparison of the Age and Sex of Inpatients with Confirmed COVID-19 between the UFH and LMWH (fondaparinux) groups.

Variable	UFH (n = 35)		LMWH (fondaparinux) (n = 63)		Total		P
	N	%	N	%	N	%	
Age							p = 0.193
21-30	2	2%	4	4.1%	6	6.1%	
31-40	4	4.1%	14	14.3%	18	18.4%	
41-50	4	4.1%	15	15.3%	19	19.4%	
51-60	10	10.2%	15	15.3%	25	25.5%	
>60	15	15.3%	15	15.3%	30	30.6%	
Sex							p = 0.740
Male	16	16.3%	31	31.6%	47	48%	
Female	19	19.4%	32	32.7%	51	52%	

HASIL PENELITIAN

- Tabel 5 dan 6 mengilustrasikan perubahan nilai D-dimer sebelum dan sesudah pemberian UFH dan LMWH (fondaparinux).
- Nilai D-dimer setelah pemberian UFH dan nilai D-dimer setelah pemberian LMWH (fondaparinux) dibandingkan (Tabel 7).
- Hasil yang diperoleh menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam peningkatan atau penurunan antara kedua kelompok ($p = 0,193$, $p > 0,05$), menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara nilai aPTT dan status pasien.

Table 5

Comparison of D-dimer values before and after UFH was administered to inpatients with confirmed COVID-19.

		D-Dimer (post-UFH)					Total	P Value
		increase	0.01 ± 0.5 g FEU/mL decrease	0.501 ± 1 g FEU/mL decrease	1 ± 5 g FEU/mL decrease	>5 g FEU/mL decrease		
D-Dimer (pre-UFH)	<0.708 g FEU/mL	1	1	0	0	0	2	p = <0.001
	0.708–1 g FEU/mL	3	4	0	0	0	7	
	1.01–5 g FEU/mL	4	6	3	3	0	16	
	5.01–10 g FEU/mL	0	1	0	3	0	4	
	>10 g FEU/mL	0	0	0	0	6	6	
Total		8	12	3	6	6	35	
		22.9%	34.3%	8.6%	17.1%	17.1%	100%	

Table 6

Comparison of D-dimer values before and after the administration of LMWH (fondaparinux) to inpatients with confirmed COVID-19.

		D-Dimer (post- LMWH (fondaparinux))					Total	P Value
		increase	0.01 ± 0.5 g FEU/mL decrease	0.501 ± 1 g FEU/mL decrease	1 ± 5 g FEU/mL decrease	>5 g FEU/mL decrease		
D-Dimer (pre- LMWH (fondaparinux))	<0.708 g FEU/mL	4	2	0	0	0	6	p = <0.001
	0.708–1 g FEU/mL	6	6	2	0	0	14	
	1.01–5 g FEU/mL	5	7	9	7	0	28	
	5.01–10 g FEU/mL	1	0	0	4	1	6	
	>10 g FEU/mL	0	0	0	0	9	9	
Total		16	15	11	11	10	63	
%		25.4%	23.8%	17.5%	17.5%	15.9%	100%	

HASIL PENELITIAN

Table 7

Comparison of the effectiveness of UFH and LMWH (fondaparinux) in confirmed COVID-19 inpatients.

Variable	UFH (n = 35)		LMWH (fondaparinux) (n = 63)		P value
	N	%	N	%	
Post-D-dimer Value					p = 0.193
Increase	8	22.9%	16	25.4%	
decrease of 0.01–0.5 g FEU/mL	12	34.3%	15	23.8%	
0.501–1 g FEU/mL decrease	3	8.6%	11	17.5%	
1–5 g FEU/mL decrease	6	17.1%	11	17.5%	
> 5 g FEU/mL decrease	6	17.1%	10	15.9%	

DISKUSI

- Komplikasi koagulopati sering terjadi pada pasien dengan COVID-19 yang parah dan berhubungan dengan peningkatan kematian.
- COVID-19 dapat mempengaruhi pasien terhadap penyakit tromboemboli vena dan arteri karena aktivasi koagulasi yang disebabkan oleh peradangan berlebihan, aktivasi trombosit, disfungsi endotel, dan stasis aliran darah yang disebabkan oleh imobilitas.
- Indikasi keparahan penyakit dan pembentukan koagulopati dapat bervariasi; indikasi ini termasuk peningkatan D-dimer, trombositopenia, peningkatan kadar D-dimer, dan pemanjangan PT dan aPTT.

DISKUSI

KEADAAN HIPERKOAGULASI DAPAT DITEGAKKAN MELALUI PENINGKATAN D-DIMER

- D-dimer merupakan hasil pemecahan bekuan fibrin yang memiliki ikatan silang pada domain D.
- Akibatnya, D-dimer dapat digunakan sebagai parameter untuk mengukur pembentukan trombus.
- Peningkatan nilai D-dimer menunjukkan adanya proses fibrinolisis pada pasien tersebut
- nilai D dimer negatif dapat menyingkirkan diagnosis trombosis vena atau arteri,
- peningkatan nilai D-dimer menunjukkan tanda pembentukan trombus.

DISKUSI

- sebagian besar pasien rawat jalan dengan konfirmasi COVID-19 dan koagulopati berusia >60 tahun.
- Prevalensi perempuan yang sedikit lebih tinggi dibandingkan laki-laki (masing-masing 51 [52%] vs. 47 [48%]), Karena :
 1. Jenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko yang terkait dengan gangguan hiperkoagulasi
 2. wanita yang menggunakan kontrasepsi oral kombinasi (COC) dan terapi penggantian estrogen (ERT) mungkin memiliki risiko kejadian VTE yang diperburuk pada COVID-19.
 3. Penggunaan COC dikaitkan dengan peningkatan risiko VTE dua hingga enam kali lipat.
 4. Risiko VTE pada COVID-19 juga dapat diperburuk pada kehamilan (risiko meningkat empat hingga lima kali lipat) dan pada wanita pascamenopause.

DISKUSI

- Nilai D-dimer masuk pada penelitian ini ditemukan berada pada interval 1,01–5 g FEU/mL pada sebanyak 44 pasien (44,9%), sedangkan nilai D-dimer terendah adalah <0,708 g FEU/mL pada 8 pasien (8,2%).
- Dalam penelitian ini, 63 pasien dengan komplikasi hiperkoagulasi menggunakan LMWH (fondaparinux) sebagai antikoagulan. Kelompok LMWH (fondaparinux) ini merupakan jumlah terbesar pasien dengan perubahan nilai D-dimer, dengan 16 pasien (25,4%) menunjukkan peningkatan pasca perawatan.
- Urutan tertinggi kedua diamati pada 15 pasien (23,8%) yang mengalami penurunan nilai D-dimer ($0,01 \pm 0,5$ g FEU/mL) pasca pengobatan.
- **Hasil ini menunjukkan bahwa penurunan nilai D-dimer merupakan hasil dari pembentukan fibrin dan fibrinolisis yang disebabkan oleh pemberian LMWH (fondaparinux).**

DISKUSI

- Antikoagulan trombopprofilaksis, termasuk LMWH, UFH dosis rendah, atau LMWH (fondaparinux), direkomendasikan untuk pasien medis rawat inap yang sakit akut dengan peningkatan risiko trombosis.
- Dibandingkan dengan penggunaan UFH, pengobatan dengan LMWH (fondaparinux) tidak menghasilkan perbedaan yang signifikan secara statistik dalam perkembangan sindrom gangguan pernapasan akut atau kematian di rumah sakit, meskipun angka keduanya lebih rendah.

Keterbatasan Penelitian

- Keterbatasan penelitian ini adalah subyek penelitian ini dengan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 memiliki data yang tidak lengkap
- Tidak semua pasien terkonfirmasi COVID-19 menjalani pemeriksaan koagulasi lengkap sebelum dan sesudah pemberian UFH. atau LMWH

KESIMPULAN

- Sebagian besar pasien rawat inap dengan COVID-19 yang dikonfirmasi berusia >60 tahun dan berjenis kelamin perempuan.
- Dalam penelitian ini, penggunaan UFH dan LMWH (fondaparinux) menunjukkan penurunan nilai D-dimer yang signifikan, menunjukkan bahwa kedua obat tersebut memiliki efektivitas yang sama dalam pengobatan koagulopati.



THANK YOU!



FKK UMJ – RSII PONDOK KOPI STASE INTERNA

A. IDENTITAS

- Nama pasien : Tn.D
- Usia pasien : 56 th
- Alamat pasien : Duren Sawit
- Agama pasien : Islam
- Suku bangsa : Sunda
- No. Rekam Medis : 00.89.4x
- Tanggal Masuk : 9 Maret 2023
- Ruang Perawatan : ahlija1
- Dokter yang Merawat :

B. ANAMNESIS

- Keluhan Utama: Serak napas
- Keluhan Tambahan: Mudah capek bila beraktifitas.
- Riwayat penyakit sekarang: pasien datang dengan keluhan serak napas s.jk 3 minggu smk. pasien datang dengan keluhan serak yang makin memburat, mengi (+), ketika serak sulit beraktifitas. ketika serak lebih nyaman duduk. dada terasa berat (+). nyeri dada (-), batuk (+), batuk berdahak (+), warna kuning kecoklatan. darah (-) demam (-), nyeri kepala (+), mual & muntah (-) berat badan turun hita-hita (-). mudah lelah bila beraktifitas. seperti menaiki tangga
- Riwayat penyakit dahulu
 - riwayat rawat inap PPOK tahun 2018.
 - TB (-) • DM (-) • asma (-)
 - hipertensi (-) • penyakit jantung (-)
- Riwayat penyakit keluarga
 - DM (-)
 - hipertensi (-)
 - asma (-)
 - TB (-)
 - penyakit jantung (-)

o Riwayat Pengobatan :

- jika sesak menggunakan Ventolin
- vaksin covid (+), vaksin pneumonia (-), vaksin influenza.

o Riwayat Alergi: makanan, alergi (-), debu (-), obat (-)

sjk 2018, namun bila berdebu, pasien mudah sesak

- o Riwayat Psikososial : merokok > 70 tahun, 1 hari 1 bungkus. (sudah berhenti) ^{2 tahun}
- lingkungan perokok
 - jarang olahraga

A. PEMERIKSAAN FISIK

- Keadaan Umum : tampak sakit ringan
- Kesadaran : composmentis
- Tanda-tanda Vital :
 - o Tekanan Darah : 110/82
 - o Nadi : 87 x/m
 - o Pernapasan : 22 x/m
 - o Suhu Axilla : 36,7 °C
- Status Antropometri :
 - o BB sebelum sakit : 63 kg
 - o BB sesudah sakit :
 - o TB : 166 cm
 - o IMT : 23 kg/m²
 - o Status Gizi :

STATUS GENERALISATA

- Kepala : Normocephal (+)
- Mata : Konjungtiva anemis (-/-), sklera ikterik (-/-), refleks cahaya (+/+)
- Hidung : Sekret (-), epistaksis (-)
- Mulut : Mukosa bibir (+), sianosis (-), lidah kotor (-)
- Leher : Pembesaran KGB (-), pembesaran tiroid (-), peningkatan JVP (-)

STATUS THORAX

- Paru-paru
 - Inspeksi : Normochest (+), pergerakan dinding kanan dan kiri simetris (+), retraksi dinding dada (-/-)
 - Palpasi : Nyeri tekan (-/-), massa (-/-), krepitasi (-/-), vocal fremitus sama kedua lapang paru (+)
 - Perkusi : Sonor (+/+)
 - Auskultasi : Vesikuler (+/+), wheezing (-/-), ronkhi (-/-)
- Jantung
 - Inspeksi : Ictus cordis terlihat (-)
 - Palpasi : Ictus cordis teraba (+)
 - Perkusi : Batas atas : ICS III linea parasternalis dextra
 : Batas kanan : ICS IV linea parasternalis dextra
 : Batas kiri : ICS IV linea midclavicular sinistra
 - Auskultasi : Bunyi jantung I = I murni regular (+), murmur (-), gallop (-)

STATUS GENERALISATA

- Inspeksi : Tampak *kembung*, distensi (-), jaringan parut (-)
- Auskultasi : Bising usus normal (+)
- Palpasi : Supel (+), nyeri tekan epigastrium (-), turgor kulit (-)
- Perkusi : Timpani pada seluruh kuadran abdomen (+)
- Hepar : Nyeri (-), pembesaran hepar (-)
- Limpa : Nyeri (-), pembesaran limpa (-)
- Stomat : Nyeri ketok (-/-)

STATUS EKSTREMITAS

	Superior	Inferior
<u>Akral Hangat</u>	(+ / +)	(+ / +)
<u>CRT < 2 detik</u>	(+ / +)	(+ / +)
<u>Edema</u>	(- / -)	(- / -)
<u>Sianosis</u>	(- / -)	(- / -)

RESUME

- Tuan P datang ke IGD dengan keluhan sesak napas sejak 3 minggu SMPS sesak makin bertambah / memberat, mengi (+), dada terasa berat. Saat beraktivitas gampang sesak. Sesak lebih nyaman saat duduk batuk (+), berdehuk (+). berwarna kuning kecoklatan, nyeri ~~kepala~~ kepala (+). riwayat merokok 30 tahun, hari 1 bungkus, sudah berhenti riwayat PPOK tahun 2018. lingkungan perokok. jarang berolahraga. riwayat pemakaian ventolin inhaler.
- pemeriksaan Fisik : TD: 190/82 ; nadi : 87 x/menit , RR 22 x/menit suhu: 36,7°C , SpO2 = 97%
- pemeriksaan penunjang :
 - Leukosit ↑
 - neutrophil ↑
 - CRP ↑
- pemeriksaan Thorax :
 - pulmonanda hiperreaktif bronkus
 - crakan bronkoveskular meningkat.
- pemeriksaan CAT skor 34, mMPC skor 2

DIAGNOSA DAFTAR MASALAH

- PPOK ekspirasi akut ringan
- bronkitis kronis →

ASSESSMENT : PPOK Ekstensi berat akut ringan.

* Atas dasar :- sesak sejak 3 minggu yang makin memburuk

- batuk berdahak
- mengi (+).
- dada terasa berat
- mudah lelah saat beraktivitas
- riwayat merokok 25 tahun yang lalu
- lingkungan perokok
- riwayat rawat inap akibat PPOK
- mudah lelah saat menaiki tangga

pemeriksaan Fisik :

RR = 22 x / menit

N = 87 x / menit

Saturasi : 97%

* pemeriksaan penunjang :

- o leukosit ↑
- o neutrophil ↑
- o CRP ↑

o pemeriksaan RO thorax :
pulmo dengan tanda hiperreaktif ^{bronkus}
suara bronkovesikular.

o CAT skor 34

o mMRC skor 2

* Assesment : PPOK Ekstensi berat ringan.

* Rencana diagnosis :

- monitoring airway - breathing - circulation
- monitor TTV ; saturasi oksigen
- analisa gas darah arteri
- Spirometri * (gold standard)

* Rencana terapi :

- pemberian oksigen
- SAMA + SABA.

* Edukasi :

- menjauhi kumpulannya perokok
- memakai masker saat keluar rumah