

Koagulopati pada *Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)*: Tinjauan pustaka



CrossMark

Herick Alvenus Willim^{1*}, Amanda Trixie Hardigaloeh², Alice Inda Supit³, Handriyani⁴

ABSTRACT

Background: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. COVID-19 has spread globally and become a new pandemic. Although the clinical manifestation of COVID-19 mainly affected the respiratory system, coagulopathy often occurs in the severe cases and is associated with increased mortality. This literature review aims to provide a review of coagulopathy in COVID-19.

Methods: This literature review involved 52 relevant literature about coagulopathy and COVID-19. Different data sources or manual literature search methods used to find articles related to the topic of literature.

Results: COVID-19 can trigger cytokine storms and systemic hyperinflammation which cause increased activation of coagulation and resulting in hypercoagulability. Hypercoagulability state in COVID-19 increases the risk of thrombosis and thromboembolism, particularly venous thromboembolism. Prophylactic anticoagulants can prevent thromboembolic events and improve the prognosis of COVID-19 patients with coagulopathy.

Conclusion: The hypercoagulation state in COVID-19 can increase the risk of complications from thrombosis and thromboembolism, especially venous thromboembolism. Increased D-dimers are a marker of coagulopathy that is often found in patients with severe COVID-19 and is associated with disease severity.

Keywords: COVID-19, Coagulopathy, Thrombosis, Thromboembolism, Anticoagulant

Cite This Article: Willim, H.A., Hardigaloeh, A.T., Supit, A.I., Handriyani. 2020. Koagulopati pada *Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)*: Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis* 11(3): 749-756. DOI: [10.15562/ism.v11i3.766](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.766)

ABSTRAK

Latar Belakang: *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)* merupakan penyakit infeksi akibat *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. COVID-19 telah menyebar secara global dan menjadi pandemi baru. Walaupun manifestasi klinis COVID-19 terutama mengenai sistem pernapasan, koagulopati seringkali terjadi pada kasus berat dan berhubungan dengan peningkatan mortalitas. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan ulasan mengenai koagulopati pada COVID-19.

Metode: Tinjauan pustaka ini melibatkan 52 literatur yang relevan tentang koagulopati dan COVID-19. Sumber data yang berbeda atau metode pencarian literatur manual digunakan untuk mencari artikel yang berkaitan dengan topik literatur.

Hasil: COVID-19 dapat memicu terjadinya badai sitokin dan

hiperinflamasi sistemik yang menyebabkan terjadinya peningkatan aktivasi koagulasi dan mengakibatkan hiperkoagulasi. Keadaan hiperkoagulasi pada COVID-19 meningkatkan risiko terjadinya trombotik dan tromboemboli, terutama tromboemboli vena. Antikoagulan profilaksis dapat mencegah kejadian tromboemboli dan meningkatkan prognosis pada pasien COVID-19 dengan koagulopati.

Kesimpulan: Keadaan hiperkoagulasi pada COVID-19 dapat meningkatkan risiko terjadinya komplikasi trombotik dan tromboemboli, terutama tromboemboli vena. Peningkatan D-dimer merupakan penanda koagulopati yang sering ditemukan pada pasien COVID-19 berat dan berhubungan dengan keparahan penyakit.

Kata kunci: COVID-19, koagulopati, trombotik, tromboemboli, antikoagulan

Sitasi Artikel ini: Willim, H.A., Hardigaloeh, A.T., Supit, A.I., Handriyani. 2020. Koagulopati pada *Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)*: Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis* 11(3): 749-756. DOI: [10.15562/ism.v11i3.766](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.766)

PENDAHULUAN

Wabah penyakit coronavirus 2019 atau *coronavirus disease 2019 (COVID-19)* pertama kali dilaporkan pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Saat itu COVID-19 dikenal sebagai

pneumonia misterius yang disebabkan oleh infeksi *2019 novel coronavirus (2019-nCoV)*, suatu jenis β -coronavirus yang baru ditemukan. Virus ini kemudian dikenal dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*.¹ *World Health Organization (WHO)* telah menetapkan

¹Unit Pelayanan COVID-19, RS Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

³Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, RSUD dr. Soedarso, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

⁴Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Pernapasan, RSUD Ade Mohamad Djoen, Sintang, Kalimantan Barat, Indonesia

*Korespondensi:

Herick Alvenus Willim; Dokter Umum Unit Pelayanan COVID-19, RS Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia;

herick_alvenus@yahoo.co.id

COVID-19 sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020.² Meskipun COVID-19 telah menyebar secara luas dan cepat di seluruh dunia, pemahaman tentang penyakit ini masih terbatas. Infektivitas virus yang tinggi serta belum tersedianya vaksin dan antivirus definitif menyebabkan tantangan besar dalam penanganan penyakit ini.³

COVID-19 terutama menyebar melalui *droplet* respirasi dengan masa inkubasi antara 1-14 hari, pada umumnya 3-7 hari.¹ Spektrum klinis COVID-19 bervariasi mulai dari asimtomatik hingga simtomatik dengan gejala demam, batuk, sesak napas, sakit kepala, sakit tenggorokan, dan rinorea. Sebagian pasien dapat mengalami manifestasi gastrointestinal seperti mual dan diare. Pasien dapat mengalami manifestasi klinis berat yang meliputi pneumonia berat, sepsis, syok sepsis, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), dan *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS).⁴ Pasien dengan usia tua (>65 tahun), merokok, memiliki komorbid hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronik, dan keganasan memiliki risiko lebih tinggi mengalami derajat penyakit yang lebih berat dan mortalitas yang lebih tinggi jika terinfeksi COVID-19.^{5,6}

Walaupun didominasi oleh manifestasi respiratorik, bukti terkini menunjukkan bahwa pasien COVID-19 berat seringkali mengalami gangguan koagulasi (koagulopati) yang mirip dengan koagulopati sistemik lain terkait infeksi berat, seperti *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dan trombosis mikroangiopati. Hal ini berhubungan dengan peningkatan mortalitas yang signifikan.⁷ Hiperinflamasi yang terjadi pada COVID-19 menyebabkan peningkatan aktivasi kaskade koagulasi dan produksi trombin berlebihan. Gangguan koagulasi pada COVID-19 menyebabkan keadaan protrombotik yang meningkatkan risiko terjadinya trombosis dan tromboemboli vena maupun arteri.^{7,8}

Peningkatan D-dimer yang signifikan dapat ditemukan pada pasien COVID-19 berat. Hal ini menggambarkan keadaan hiperinflamasi dan prokoagulan pada COVID-19.⁹ Kejadian tromboemboli, terutama tromboemboli vena (trombosis vena dalam dan emboli paru) merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Emboli paru diduga berkontribusi terhadap angka mortalitas yang tinggi pada pasien COVID-19.^{9,10} Literatur menunjukkan bahwa pemberian antikoagulan profilaksis dapat mencegah kejadian tromboemboli dan meningkatkan prognosis pada pasien COVID-19 yang mengalami koagulopati.¹¹

Pengetahuan tentang koagulopati pada COVID-19 penting untuk dipahami oleh klinisi,

terutama yang terlibat dalam penanganan pasien COVID-19. Tulisan ini akan membahas lebih lanjut mengenai patogenesis koagulopati dan trombosis pada COVID-19, profil hematologi dan koagulasi pada COVID-19, manifestasi klinis koagulopati pada COVID-19, pemantauan koagulopati pada COVID-19, dan tatalaksana koagulopati pada COVID-19.

Patogenesis koagulopati dan trombosis pada COVID-19

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) merupakan reseptor utama SARS-CoV-2. ACE2 banyak diekspresikan di sel epitel alveolus paru-paru, terutama sel alveolus tipe II. Selain itu ACE2 juga ditemukan pada jantung, endotel pembuluh darah, ginjal, dan saluran gastrointestinal sehingga dapat terjadi manifestasi multi organ pada infeksi COVID-19.¹² Genom coronavirus terdiri dari 4 protein utama, yaitu *spike* (S), *nucleocapsid* (N), *membrane* (M), dan *envelope* (E). Infeksi terjadi ketika protein S berikatan dengan reseptor ACE2.¹³ Agregasi SARS-CoV-2 di paru-paru menyebabkan gangguan sel epitel dan endotel alveolus, bersama dengan infiltrasi sel-sel inflamasi menyebabkan munculnya sitokin-sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, dan TNF α , dan lainnya).¹⁴ Pada pasien COVID-19 berat, respon imun ini dapat berlebihan dan menyebabkan badai sitokin sistemik yang mencetuskan terjadinya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Respon inflamasi sistemik berlebihan dapat menyebabkan terjadinya jejas endotel (endotelopati) sistemik dan keadaan hiperkoagulasi yang meningkatkan risiko terjadinya makrotrombosis dan mikrotrombosis sistemik. Manifestasi makrotrombosis dapat berupa tromboemboli vena (misalnya trombosis vena dalam dan emboli paru) atau tromboemboli arteri (misalnya stroke). Mikrotrombosis berperan dalam proses terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ.¹⁴ Adapun skema patogenesis koagulopati dan trombosis pada COVID-19 dapat dilihat pada Gambar 1.

Hipoksia terkait COVID-19 dapat menyebabkan vasokonstriksi dan aliran darah rendah yang berkontribusi terhadap jejas endotel. Hipoksia juga dapat menggeser fenotip dasar antitrombotik dan antiinflamasi pada endotel menjadi fenotip prokoagulan dan proinflamasi.¹⁴ Jejas endotel memicu pelepasan *Ultralarge von Willebrand factor* (ULVWF) yang berperan dalam proses hemostasis. ULVWF berperan sebagai jembatan antara jejas endotel dan aktivasi trombosit. ULVWF memicu agregasi trombosit dan inisiasi trombogenesis dalam mikrovaskulatur yang dapat menyebabkan terbentuknya mikrotrombus.¹⁴ Monosit, neutrofil,

trombosit, dan mikropartikel dalam sirkulasi akan menempel pada endotel yang teraktivasi, bersama dengan *tissue factor* (TF) dan formasi *neutrophil extracellular traps* (NETs) akan menginisiasi kaskade koagulasi, akibatnya dihasilkan trombin dalam jumlah banyak dan menyebabkan keadaan hiperkoagulasi.¹⁴

Trias Virchow merupakan dasar pemahaman tentang trombotosis yang meliputi jejas endotel, stasis aliran darah, dan hiperkoagulasi. Trombotosis dan tromboemboli yang terjadi pada COVID-19 mengikuti konsep trias Virchow.¹⁴ Jejas endotel

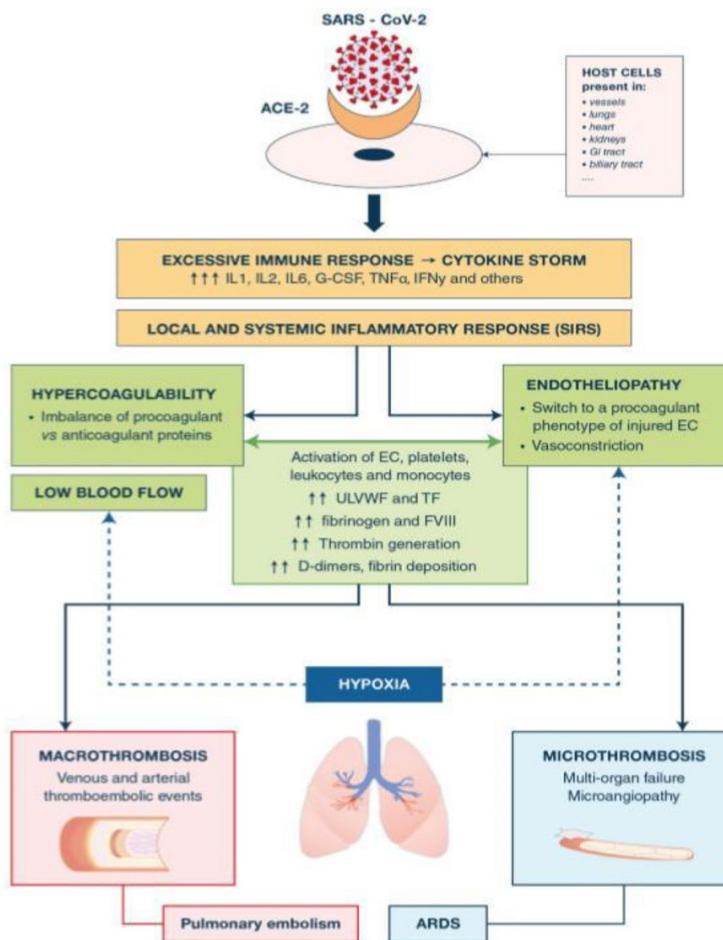
pada COVID-19 dapat terjadi melalui mekanisme invasi langsung SARS-CoV-2 ke dalam sel endotel yang menyebabkan jejas sel atau sebagai akibat dari respon inflamasi oleh sitokin-sitokin proinflamasi.¹⁵ Stasis aliran darah dapat disebabkan oleh imobilisasi pada pasien yang dirawat di rumah sakit.¹⁶ Keadaan hiperkoagulasi diperberat oleh faktor-faktor protrombotik seperti peningkatan ULVWF, faktor VIII, fibrinogen, NETs, dan mikropartikel trombotik.¹⁷

Penyebab utama kematian pada COVID-19 adalah ARDS dan gagal nafas progresif. Mekanisme ARDS dan gagal nafas pada COVID-19 tidak hanya disebabkan oleh faktor inflamasi. Mikrotrombotosis memiliki peranan penting dalam hal ini. Infeksi primer virus menyebabkan jejas alveolus dan produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang signifikan pada pasien COVID-19.¹⁸ Aktivasi dan rekrutmen sel mononuklir dan neutrofil menyebabkan bertambahnya kerusakan jaringan paru dan endotel vaskular. Keadaan hipoksia, jejas endotel, dan respon inflamasi berkelanjutan meningkatkan keadaan prokoagulan yang dapat menyebabkan terjadinya mikrotrombotosis vaskular paru, memicu terjadinya ARDS dan gagal napas.^{14,18}

Profil hematologi dan koagulasi pada COVID-19

COVID-19 memengaruhi sistem hematopoiesis dan hemostasis secara signifikan. Limfopenia merupakan temuan laboratorium tersering pada kasus klinis. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit memiliki nilai prognostik pada kasus COVID-19. Parameter inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP), *lactate dehydrogenase* (LDH), dan IL-6 ditemukan meningkat pada COVID-19. Biomarker lain seperti ferritin dan prokalsitonin juga ditemukan meningkat pada COVID-19.¹⁹ Parameter gangguan koagulasi yang dapat ditemukan pada COVID-19 meliputi peningkatan konsentrasi D-dimer, pemanjangan *prothrombin time* (PT) atau *activated partial thromboplastin time* (aPTT), peningkatan fibrinogen, dan trombositopenia.¹⁹

D-dimer merupakan produk degradasi fibrin yang terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Peningkatan D-dimer dalam darah merupakan penanda kecurigaan trombotosis. Peningkatan D-dimer ditemukan pada trombotosis vena dalam, emboli paru, trombotosis arteri, DIC, kehamilan, inflamasi, kanker, penyakit liver kronis, trauma, pembedahan, dan vaskulitis.²⁰ Peningkatan D-dimer sering ditemukan pada pasien COVID-19 berat dan merupakan prediktor terjadinya ARDS, kebutuhan perawatan di unit perawatan intensif, dan kematian.²¹ Studi oleh Zhou et al., menunjukkan bahwa peningkatan D-dimer >1.0



Gambar 1. Patogenesis koagulopati dan thrombosis pada COVID-19.¹⁴ SARS-CoV-2 memasuki sel inang melalui reseptor ACE2. Respon imun yang berlebihan menyebabkan badai sitokin, memicu respon inflamasi lokal dan sistemik yang menyebabkan keadaan hiperkoagulasi dan endoteliopati, dapat menyebabkan terbentuknya makrotrombus atau mikrotrombus sistemik. SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*; ACE-2, *angiotensin converting enzyme 2*; GI, *gastrointestinal*; IL, *interleukin*; TNF, *tumor necrosis factor*; IFN, *interferon*; SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*; EC, *endothelial cells*; TF, *tissue factor*; ULVWF, *ultralarge von Willebrand factor*; FVIII, *factor VIII*; ARDS, *acute respiratory distress syndrome*.¹⁴

$\mu\text{L}/\text{mL}$ merupakan prediktor terkuat terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19.²² Studi oleh Cui et al., menunjukkan bahwa D-dimer $>1.5 \mu\text{L}/\text{mL}$ merupakan prediktor tromboemboli vena pada pasien COVID-19 dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 88.5%.²³

Pemanjangan PT >3 detik atau aPTT >5 detik merupakan penanda koagulopati dan prediktor komplikasi trombotik pada pasien COVID-19.²⁴ Peningkatan fibrinogen sering ditemukan pada COVID-19 dan berkorelasi dengan proses inflamasi dan kadar IL-6, namun pada kasus berat dapat terjadi penurunan kadar fibrinogen sebagai akibat perburukan koagulopati.²⁵

Trombositopenia pada COVID-19 dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, seperti badai sitokin yang menyebabkan penghancuran sel progenitor sumsum tulang, inhibisi hematopoiesis secara langsung oleh infeksi virus pada sumsum tulang, peningkatan autoantibodi dan kompleks imun yang menyebabkan destruksi trombosit, dan jejas paru yang menyebabkan agregasi trombosit dan konsumsi trombosit sehingga menyebabkan berkurangnya trombosit dalam sirkulasi.²⁶ Trombositopenia berhubungan dengan mortalitas pada pasien COVID-19. Studi oleh Yang et al., terhadap 1476 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa 306 pasien (20.7%) mengalami trombositopenia. Tingkat mortalitas rumah sakit pada kelompok trombosit $0-50.000/\mu\text{L}$, $50.000-100.000/\mu\text{L}$, $100.000-150.000/\mu\text{L}$, dan $>150.000/\mu\text{L}$ secara berturut-turut 92.1%, 61.2%, 17.5%, dan 4.7%. Semakin rendah jumlah trombosit, maka tingkat mortalitas semakin tinggi.²⁷

Abnormalitas parameter koagulasi pada COVID-19 berat dapat menyerupai DIC. Studi oleh Tang et al., terhadap 183 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa 15 (71.4%) dari 21 pasien COVID-19 yang meninggal memenuhi kriteria DIC berdasarkan sistem skoring DIC (skor ≥ 5) menurut *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) yang terdiri dari trombositopenia, peningkatan D-dimer, pemanjangan PT, dan penurunan fibrinogen.²⁸ Hal ini berbeda dengan studi oleh Fogarty et al., terhadap 83 pasien COVID-19 yang tidak menemukan DIC pada pasien. Fogarty et al., tidak menemukan penurunan trombosit dan fibrinogen yang bermakna walaupun terdapat peningkatan D-dimer yang bermakna. Peningkatan fibrinogen pada penelitian ini, seiring dengan peningkatan CRP yang signifikan, dianggap sebagai respon normal pada fase akut infeksi.²⁹

Manifestasi klinis koagulopati pada COVID-19

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa komplikasi koagulopati sering terjadi pada pasien

COVID-19 berat dan berhubungan dengan peningkatan mortalitas.^{28,30,31} Koagulopati pada COVID-19 menjadi predisposisi terjadinya tromboemboli vena maupun arteri akibat aktivasi kaskade koagulasi yang disebabkan inflamasi berlebihan, disfungsi endotel, aktivasi trombosit, dan stasis aliran darah karena imobilisasi.³²

Disamping keadaan infeksi aktif, inflamasi berlebihan, dan imobilisasi, faktor risiko tambahan kejadian trombotik pada COVID-19 meliputi usia tua (>65 tahun), obesitas, kanker, kehamilan, gagal jantung, dan riwayat tromboemboli sebelumnya.³³ Kejadian trombotik juga dapat terjadi pada pasien COVID-19 berat yang tidak memiliki faktor risiko sebelumnya.³⁴

Keadaan hiperkoagulasi pada COVID-19 telah dikaitkan dengan kondisi menyerupai DIC karena banyak pasien COVID-19 berat yang memenuhi kriteria DIC menurut ISTH. Meskipun demikian, temuan klinis utama pada DIC terkait sepsis adalah perdarahan, sedangkan temuan klinis utama pada koagulopati COVID-19 adalah trombotik. Perdarahan jarang terjadi pada COVID-19.³⁵

Literatur menunjukkan bahwa kejadian tromboemboli vena merupakan komplikasi trombotik tersering pada pasien COVID-19 berat. Klok et al., meneliti kejadian trombotik vena dan arteri yang meliputi trombotik vena dalam, emboli paru, stroke iskemik, infark miokard, dan emboli arteri sistemik pada 184 pasien COVID-19 berat yang dirawat di unit perawatan intensif. Penelitian ini melaporkan bahwa insiden kumulatif komplikasi trombotik adalah sebesar 31%. Tromboemboli vena merupakan komplikasi trombotik terbanyak yang ditemukan (27%), mayoritas adalah emboli paru.²⁴ Cui et al., juga melaporkan insiden tromboemboli vena yang tinggi pada pasien COVID-19 berat yang dirawat di unit perawatan intensif, yaitu 25% (20 dari 81 pasien). Hal ini berkaitan dengan prognosis yang buruk.²³

Skor prediksi Padua dapat digunakan untuk menilai risiko tromboemboli vena pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.³⁶ Studi oleh Wang et al., terhadap 1026 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit menunjukkan bahwa 40% pasien memiliki risiko tinggi tromboemboli vena (skor prediksi Padua ≥ 4). Wang et al., menunjukkan bahwa pasien dengan risiko tinggi tromboemboli vena berhubungan dengan usia yang lebih tua, kebutuhan akan perawatan di unit perawatan intensif, penggunaan ventilasi mekanik, dan mortalitas yang lebih tinggi akibat komplikasi tromboemboli vena dibandingkan pasien dengan risiko rendah tromboemboli vena.³⁶

Kejadian trombotik arteri relatif lebih jarang ditemukan dibandingkan tromboemboli vena.

Li et al., melaporkan insiden stroke sebesar 5% pada 221 pasien yang dirawat dengan COVID-19. Pasien stroke memiliki lebih banyak faktor risiko dibandingkan pasien non-stroke, meliputi usia tua, hipertensi, diabetes, penyakit jantung koroner, dan riwayat stroke sebelumnya. D-dimer dan CRP ditemukan lebih tinggi pada pasien stroke, menandakan keadaan hiperinflamasi dan hiperkoagulan yang mungkin berperan dalam kasus stroke pada COVID-19.³⁷ Mao et al., melaporkan insiden stroke iskemik sebesar 5.7% pada 78 pasien COVID-19 berat.³⁸

Kejadian trombotik juga dapat mengenai arteri perifer. Mestres et al., melaporkan kasus trombotik arteri perifer pada 4 pasien COVID-19, 3 pasien diantaranya mengalami trombotik arteri infrapopliteal pada arteri distal di salah satu atau kedua kaki, dan 1 pasien diantaranya mengalami trombotik arteri femoral-popliteal dan radial-ulnar. Keempat pasien tersebut tidak memiliki komorbid atau penyakit kardiovaskular yang mendasari sebelumnya. Hal ini diduga diakibatkan oleh keadaan hiperkoagulasi pada COVID-19.³⁹

Pemantauan koagulopati pada COVID-19

Pasien COVID-19 yang rawat jalan tidak perlu rutin diperiksa penanda koagulasi, seperti D-dimer, PT, platelet, dan fibrinogen. Meskipun kelainan penanda koagulasi ini berhubungan dengan keluaran yang buruk, namun hingga kini masih dibutuhkan data prospektif yang mendukung pemeriksaan penanda koagulasi pada pasien COVID-19 asimtomatik atau ringan.⁴⁰

Pasien COVID-19 yang rawat inap perlu dilakukan pemantauan berkala penanda koagulasi yang meliputi D-dimer, PT, platelet, dan fibrinogen. Jika terjadi perburukan pada penanda koagulasi, diperlukan dukungan perawatan kritis yang lebih agresif. Jika penanda koagulasi stabil atau membaik, dapat menjadi panduan untuk dilakukan *stepdown* terapi jika didukung perbaikan kondisi klinis.⁴¹

Tatalaksana koagulopati pada COVID-19

Mengingat terjadinya peningkatan risiko tromboemboli, terutama tromboemboli vena pada pasien COVID-19, pedoman terkini merekomendasikan pemberian antikoagulan profilaksis pada semua pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit meskipun tanpa trombotik yang terdokumentasi atau dicurigai mengalami trombotik.³³ Studi oleh Tang et al., menunjukkan bahwa pemberian antikoagulan pada pasien COVID-19 berhubungan dengan prognosis yang lebih baik. Studi tersebut melibatkan 449 pasien dengan COVID-19 berat. Sebanyak 99 pasien diantaranya menerima terapi heparin selama

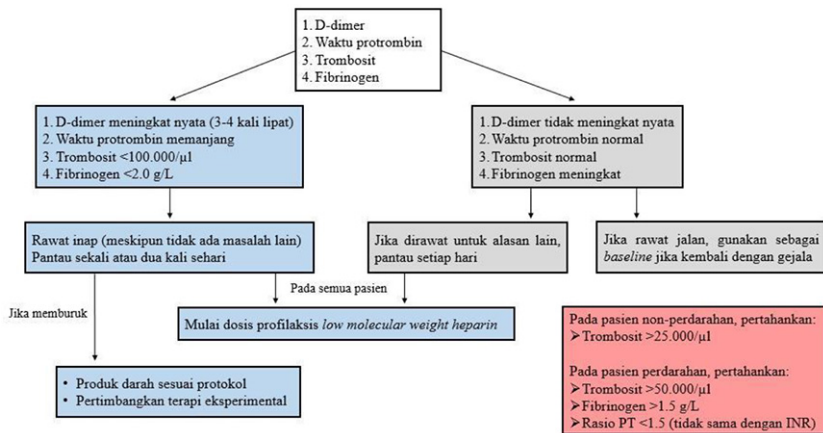
minimal 7 hari, dimana 94 pasien diantaranya diberikan *low molecular weight heparin* (LMWH) dengan enoxaparin dosis 40-60 mg/hari dan 5 pasien diantaranya diberikan *unfractionated heparin* (UFH) dengan dosis 10.000-15.000 unit/hari. Studi tersebut menemukan bahwa pada pasien dengan skor *sepsis-induced coagulopathy* (SIC) ≥ 4 atau D-dimer $>3.0 \mu\text{g/mL}$, tingkat mortalitas 28 hari pada pasien yang mendapatkan heparin lebih rendah daripada kelompok yang tidak mendapatkan heparin.⁴²

Hipoksia yang terjadi pada COVID-19 diduga berhubungan dengan adanya mikrotrombus pada sirkulasi paru. Studi serial kasus oleh Negri et al., terhadap 27 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa terapi heparin dapat memperbaiki hipoksia. Pada studi ini pasien diberikan enoxaparin atau UFH dan didapatkan peningkatan signifikan rasio PaO₂/FiO₂ setelah 72 jam pemberian antikoagulan, dari 254 (± 90) menjadi 325 (± 80), $p=0.013$.⁴³

Selain sebagai antikoagulan, studi telah menunjukkan bahwa heparin juga memiliki efek antiinflamasi tambahan. Efek antiinflamasi heparin terjadi melalui beberapa mekanisme seperti inhibisi ekspresi selektin yang membatasi aktivasi neutrofil pada jaringan, interaksi dengan endotel vaskular untuk mencegah ekspresi mediator-mediator inflamasi, dan inhibisi proliferasi sel otot polos vaskular.⁴⁴ Mengingat pada COVID-19 terjadi peningkatan sitokin proinflamasi yang bermakna, efek antiinflamasi pada heparin mungkin dapat memberikan manfaat tambahan.^{41,44}

Pasien COVID-19 dengan peningkatan D-dimer (3-4 kali lipat) perlu dirawat inap meskipun tidak terdapat gejala berat karena hal ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan generasi trombin dan berisiko mengalami kejadian trombotik.⁴¹ ISTH merekomendasikan bahwa LMWH perlu diberikan dengan dosis profilaksis pada semua pasien COVID-19 (termasuk sakit non-kritis) yang membutuhkan perawatan di rumah sakit, kecuali jika terdapat kontraindikasi, seperti perdarahan aktif dan jumlah trombosit $<25.000/\mu\text{L}$.⁴¹ Adapun algoritma tatalaksana koagulopati pada COVID-19 dapat dilihat pada Gambar 2.

National Institutes of Health (NIH) merekomendasikan bahwa pasien COVID-19 dewasa yang dirawat di rumah sakit perlu diberikan antikoagulan profilaksis (menggunakan LMWH atau UFH), kecuali jika terdapat kontraindikasi. Pasien COVID-19 yang mengalami kejadian tromboemboli atau kecurigaan tinggi mengalami kejadian tromboemboli pada saat tidak memungkinkannya dilakukan pemeriksaan pencitraan, perlu diberikan terapi antikoagulan dengan dosis terapeutik seperti protokol standar



Gambar 2. Algoritma Tatalaksana Koagulopati pada COVID-19 (dikutip dari ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19).⁴¹

pada pasien tanpa COVID-19. Pasien COVID-19 yang rawat jalan tidak perlu diberikan antikoagulan profilaksis.⁴⁰

LMWH lebih dipilih sebagai antikoagulan tromboprofilaksis pada COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dibandingkan UFH (mengurangi kontak saat pengambilan darah untuk monitor berkala aPTT pada penggunaan UFH). Tromboprofilaksis mekanik, seperti *pneumatic compression device* dapat digunakan jika antikoagulan dikontraindikasikan atau tidak tersedia.^{45,46}

Enoxaparin merupakan LMWH yang paling sering digunakan dalam praktik klinis.⁴⁷ Dosis tromboprofilaksis enoxaparin yang umumnya dapat digunakan pada pasien risiko tinggi adalah 40 mg subkutan per 24 jam.⁴⁸ Dosis penyesuaian pada pasien obesitas dapat mengikuti pedoman per institusi.⁴⁶ Pada pasien dengan *creatinine clearance* (CrCl) <30 ml/menit atau gagal ginjal akut digunakan UFH dengan dosis tromboprofilaksis 5000 unit subkutan per 8-12 jam atau penyesuaian dosis LMWH.⁴⁹

Pada kasus trombositopenia yang diinduksi heparin, fondaparinux dapat digunakan sebagai alternatif.⁴⁶ Viggiano et al., melakukan studi yang membandingkan fondaparinux dan enoxaparin sebagai tromboprofilaksis pada COVID-19. Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa fondaparinux 2.5 mg per 24 jam tidak lebih inferior daripada enoxaparin 40 mg per 24 jam dan keduanya memiliki efikasi yang serupa dalam mencegah insiden tromboemboli vena pada COVID-19.⁵⁰

Perdarahan jarang terjadi pada kasus COVID-19. Pada pasien yang tidak mengalami perdarahan, belum ada bukti bahwa koreksi parameter koagulasi

dengan produk darah dapat meningkatkan keluaran klinis. Pemberian produk darah dapat memicu perburukan trombotik. Apabila terjadi perdarahan aktif, membutuhkan prosedur invasif, atau risiko tinggi perdarahan pada keadaan koagulopati atau DIC terkait COVID-19, dapat dipertimbangkan pemberian produk darah.⁵¹

Pasien tanpa perdarahan aktif diberikan transfusi trombosit jika jumlah trombosit <20.000/ μ l, sedangkan pasien dengan perdarahan aktif diberikan transfusi trombosit jika jumlah trombosit <50.000/ μ l. Pasien COVID-19 berat yang menjalani *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) diberikan transfusi trombosit jika jumlah trombosit <80.000/ μ l.⁵² Dosis transfusi trombosit disesuaikan per individu pasien. Secara umum diberikan 1 unit *platelet apheresis* atau dosis ekuivalen konsentrat trombosit. Pemberian 2 unit *platelet apheresis* dapat dipertimbangkan pada kasus perdarahan berat yang mengancam nyawa. Transfusi *fresh frozen plasma* (dosis 15-30 ml/kg) diberikan pada kasus perdarahan aktif dengan pemanjangan PT atau aPTT (>1.5 kali nilai normal). Kriopresipitat fibrinogen (dosis 10 ml/kg) atau konsentrat fibrinogen (dosis 30-50 mg/kg) diberikan pada kasus hipofibrinogenemia (<1.5 g/L).⁵²

SIMPULAN

COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Walaupun bermanifestasi klinis utama pada sistem respirasi, pasien COVID-19 dapat mengalami koagulopati yang berhubungan dengan peningkatan mortalitas. Infeksi COVID-19 dapat memicu terjadinya badai sitokin dan hiperinflamasi sistemik yang menyebabkan terjadinya peningkatan aktivasi koagulasi dan mengakibatkan hiperkoagulasi. Keadaan hiperkoagulasi pada COVID-19 dapat meningkatkan risiko terjadinya komplikasi trombotik dan tromboemboli, terutama tromboemboli vena. Peningkatan D-dimer merupakan penanda koagulopati yang sering ditemukan pada pasien COVID-19 berat dan berhubungan dengan keparahan penyakit. Pemantauan penanda koagulasi berkala yang meliputi D-dimer, PT, trombosit, dan fibrinogen perlu dilakukan pada pasien COVID-19 yang rawat inap. Pedoman terkini merekomendasikan pemberian antikoagulan profilaksis untuk mencegah tromboemboli pada semua pasien COVID-19 yang rawat inap, kecuali dikontraindikasikan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan tinjauan kepustakaan ini.

PENDANAAN

Tidak ada

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan artikel tinjauan kepustakaan ini baik dari tahap penyusunan konsep penulisan, pencarian literatur yang relevan, analisis literatur, penyusunan narasi yang sistematis, penyuntingan, dan persetujuan naskah.

DAFTAR PUSTAKA

- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [updated 2020 March 11; cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Call Res.* 2020;30(5):367-369.
- Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racialbuto V, Veronese N, et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review. *Int. J Environ Res Public Health.* 2020;17(8):E2690.
- Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-e25.
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438-e440.
- Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta.* 2020;507:167-173.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14.
- Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-277.
- Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-847.
- Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020:100618.
- Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:66-70.
- Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1603-1606.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418.
- Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1379-1382.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738-1742.
- Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1559-1561.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847.
- Yao Y, Cao J, Wang Q, Liu K, Luo Z, Yu K, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. *Crit Care Emerg Med.* 2020;8:49.
- Marietta M, Ageno W, Artoni A, Candia ED, Gesele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: A position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus.* 2020;18(3):167-169.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421-1424.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147.
- Khizroeva JH, Makatsariya AD, Bitsadze VO, Tretyakova MV, Slukhanchuk EV, Elalamy I, et al. Laboratory monitoring of COVID-19 patients and the significance of coagulopathy markers. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(2):1-14.
- Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1205-1208.
- Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1469-1472.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847.
- Fogarty H, Townsend L, Cheallaigh CN, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. More on COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020;186(6):1060-1061.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513.

31. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
32. Cannegieter SC, Klok FA. COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):439-445.
33. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: Interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72-81.
34. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph DE, Bartholomew J, Sacha G, et al. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleve Clin J Med*. 2020; 87(8):461-468.
35. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-2040.
36. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(5):e362-e363.
37. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(3):279-284.
38. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690.
39. Mestres G, Puigmacià R, Blanco C, Yugueros X, Esturrica M, Rimbau V. Risk of peripheral arterial thrombosis in COVID-19. *J Vasc Surg*. 2020;72(2):756-757.
40. Godino C, Scotti A, Maugeri N, Mancini N, Fominskiy N, Margonato A, et al. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? -Rationale and Evidence. *Int J Cardiol*. 2020;S0167-5273(20)33894-8.
41. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026.
42. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099.
43. Negri EM, Piloto BM, Morinaga LK, Jardim CVP, Lamy SAE, Ferreira MA, et al. Heparin Therapy Improving Hypoxia in COVID-19 Patients - A Case Series. *Front Physiol*. 2020;11:573044.
44. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost*. 2017;117(3):437-444.
45. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):54-67.
46. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72-81.
47. Chen J, Yu Y, Fareed J, Hoppensteadt D, Jeske W, Kouta A, et al. Comparison of low-molecular-weight heparins prepared from ovine heparins with enoxaparin. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1-9.
48. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2013;1(2):83-97.
49. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620938149.
50. Santoliquido A, Porfida A, Nesci A, et al. Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14992.
51. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38.
52. Song JC, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li WQ, Zhou Z, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res*. 2020;7(1):19.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution