



Risiko Perdarahan Spontan pada Pasien COVID-19 dengan Terapi Antikoagulan – Serial Kasus

Yodi*, Marco Manza Adi Putra¹, Aldi Hafiz Dalimunthe¹, Tjues Aryo²

1. Rumah Sakit Pusat Pertamina Modular Simprug
2. Departemen Anestesiologi dan Terapi intensif, Rumah Sakit Pusat Pertamina

*penulis korespondensi

DOI:10.55497/majanestscricar.v40i2.246

ABSTRAK

Pendahuluan: Pandemi COVID-19 merupakan masalah kesehatan global dan menjadi tantangan tertinggi di seluruh dunia saat ini. Manifestasi klinis pada pasien infeksi (COVID-19) dapat bersifat ringan, sedang dan berat. Pada kasus sedang-berat, infeksi COVID-19 menyebabkan peningkatan d-dimer dan degradasi produk fibrinogen. Hal ini disebabkan akibat keadaan hiperkoagulasi yang berhubungan dengan inflamasi dan trombotik. Keadaan hiperkoagulasi dapat menyebabkan kejadian tromboemboli pada vena dan arteri yang berhubungan dengan prognosis buruk pada pasien. World Health Organization (WHO) merekomendasikan penggunaan antikoagulan profilaksis untuk mencegah terjadinya tromboembolisme pada pasien COVID-19. Penggunaan antikoagulan profilaksis diharapkan dapat mengontrol bekuan darah dan mengurangi pembentukan mikrotrombus. Namun, penggunaan antikoagulan juga dapat meningkatkan resiko terjadinya perdarahan. Pada series kasus ini akan dibahas beberapa kasus terkait kejadian perdarahan spontan pada pasien COVID-19 yang diberikan antikoagulan sebagai profilaksis.

Ilustrasi Kasus: Pada laporan kasus ini, dilakukan pengamatan pada 4 pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dan mendapatkan antikoagulan profilaksis. Dilakukan pencatatan terhadap diagnosis, hasil radiologi, skor ISTH, penggunaan antikoagulan, antiviral, steroid, perdarahan, tatalaksana perdarahan, dan luaran klinis pasien.

Simpulan: Hiperkoagulasi pada stadium berat menginduksi terjadinya *Disseminated Intravascular Coagulation*. Respon inflamasi yang terjadi menyebabkan disfungsi endotelial yang berperan penting patofisiologi penyakit ini. Penggunaan antikoagulan profilaksis direkomendasikan pada pasien COVID 19 dengan mempertimbangkan resiko terjadinya koagulasi dan trombotik.

Kata Kunci: Antikoagulan, hiperkoagulasi, perdarahan spontan.



Risk of Spontaneous Bleeding in COVID-19 Patients on Anticoagulant Therapy- Case Series

Yodi*, Marco Manza Adi Putra¹, Aldi Hafiz Dalimunthe¹, Tjues Aryo²

1. Pertamina Modular Simprug Hospital
2. Departement of Anesthesiology and Intensive Care, Pertamina Central Hospital

*corresponding author

DOI:10.55497/majanestcricar.v40i2.246

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic remains a serious problem and a difficult challenge for the whole world. Symptoms range from mild, moderate until severe. Moderate to severe COVID-19 cases increase d-Dimer and degradation of fibrinogen products. The conditions are caused by hypercoagulable states which relate to inflammation and thrombosis. Hypercoagulable states can cause thromboembolism in veins and arteries that results in poorer prognosis in COVID-19 patients. The World Health Organization (WHO) recommends the use of prophylaxis anticoagulation for preventing thromboembolism in COVID-19 patients. The use of prophylaxis anticoagulation is expected to control blood clotting and decrease microthrombi formation. However, anticoagulants can increase spontaneous bleeding risk. This serial case will discuss the incidence, therapy, and evaluation of spontaneous bleeding in COVID-19 patients who are given prophylactic anticoagulants.

Case Illustration: In this case report, 4 patients with confirmed COVID-19 were observed and received prophylactic anticoagulants. Recorded the diagnosis, radiology results, ISTH scores, use of anticoagulants, antivirals, steroids, bleeding, bleeding management, and patient clinical outcomes.

Conclusion: Hypercoagulation in the severe stage induces disseminated intravascular. The inflammatory response that occurs causes endothelial dysfunction which plays an important role in the pathophysiology of this disease. The use of prophylactic anticoagulants is recommended in COVID-19 patients considering the risk of coagulation and thrombosis.

Keywords: Anticoagulant, Hypercoagulation, Spontaneous bleeding.

PENDAHULUAN

Infeksi virus corona (COVID-19) adalah penyakit baru yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dan telah menjadi perhatian global sejak akhir tahun 2019. Gejala umum dari infeksi COVID-19 adalah demam, batuk, nyeri otot dan pada beberapa kasus dengan gejala berat dapat menyebabkan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).¹ Kasus-kasus ARDS stadium berat menunjukkan adanya keadaan hiperkoagulasi yang menyebabkan efek yang berbahaya terhadap pasien. Beberapa penelitian terbaru mengkonfirmasi adanya komplikasi tromboembolisme arteri dan vena (emboli paru, deep vein thrombosis (DVT), stroke iskemik, iskemik miokard) selama perawatan di rumah sakit yang dikaitkan dengan peningkatan koagulasi pada pasien yang terinfeksi virus ini.² Patofisiologi terhadap keadaan ini dijelaskan akibat adanya gabungan antara proses peradangan dan trombosis. Infeksi COVID-19 menyebabkan pelepasan respon inflamasi yang berasal dari alveoli. Pelepasan sitokin inflamasi ini menyebabkan aktivasi dari epitelial sel, monosit dan makrofag. Mekanisme aktivasi monosit dan makrofag saat ini masih belum jelas, namun hal ini menyebabkan peningkatan tissue factor (TF) yang memicu kaskade koagulasi. Infeksi langsung pada sel epitel melalui reseptor ACE2 juga menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah sehingga berkontribusi terhadap pembentukan trombin dan bekuan fibrin. Pasien-pasien dengan jenis kelamin laki-laki, obesitas, hipertensi, dan diabetes juga memiliki faktor prognosis yang lebih buruk akibat adanya disregulasi endotel sebelumnya.³ Disfungsi endotel juga menyebabkan kerusakan seluler dan apoptosis, sehingga menurunkan aktivitas normal antitrombotik, kerusakan alveolar, edema dinding pembuluh darah, microhemorrhage dan trombosis difus yang berkontribusi menyebabkan gagal napas.⁴ World Health Organization (WHO) merekomendasikan penggunaan antikoagulan profilaksis untuk mencegah terjadinya tromboembolisme pada pasien COVID-19, namun penggunaan terapi antikoagulan pada pasien COVID-19 justru memiliki resiko perdarahan yang tinggi, terutama pada pasien geriatri dengan komorbid.^{1,5} Pengawasan yang tepat terhadap terapi antikoagulan diperlukan

untuk menjaga pasien dari resiko trombus ataupun perdarahan. Perdarahan yang terjadi dapat bervariasi dari minor hingga mayor (yang beresiko menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi).

ILUSTRASI KASUS

Kasus-1

Pasien laki-laki atas nama Tn. PS usia 69 tahun datang ke IGD dengan keluhan utama sesak nafas sejak 3 hari terakhir. Keluhan juga disertai dengan batuk, demam dan lemah anggota gerak sebelah kiri. Pada riwayat penyakit dahulu didapatkan bahwa pasien memiliki riwayat stroke sejak 1 bulan yang lalu. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang. Kesadaran compos mentis. Glasgow Coma Scale (GCS) E: 4 V: afasia M: 6, tekanan darah (TD): 141/80 mmHg, laju nadi: 80x/menit, laju pernafasan: 24-26x/menit, suhu: 38oC, saturasi 100% dengan suplementasi oksigen menggunakan NRM 10 lpm. Pada pemeriksaan fisik didapatkan kelemahan pada anggota gerak sebelah kiri.

Pasien direncanakan perawatan di Intensive Care Unit (ICU) isolasi tekanan negatif. Terapi utama pada pasien dengan penggunaan antibiotik meropenem 3x1 gram dan levofloxacin 1x750 mg serta antivirus dengan remdesivir dosis hari ke-1 1x200 mg dilanjutkan hari ke-2 s/d hari ke-7 1x100 mg. Pemberian kortikosteroid methylprednisolon 2x80 mg. Pemberian antikoagulan awal dengan Unfractionated Heparin (UFH) drip 10.000 U/24 jam. Rasio pemberian dosis antikoagulan selama perawatan berkisar 5.000 U/24 jam - 10.000 U/24 jam dengan target APTT 1,5-2,3 kali kontrol. Pemberian terapi adjuvan lainnya dengan vitamin D, vitamin C, thiamin, zinc, resfar dan probiotik. Pasien tidak mendapatkan terapi plasma konvalesens karena pihak keluarga pasien menolak.

Pada tanggal 12 April 2021, pasien dengan suplementasi oksigen nasal kanul 5 lpm tiba-tiba mengeluh nyeri hebat pada seluruh lapang perut disertai penurunan kesadaran. Pada pemeriksaan fisik ditemukan konjungtiva anemis, distensi pada abdomen dan akral dingin. Pemeriksaan laboratorium didapatkan hemoglobin (Hb) 5,4 g/dl, angka leukosit (AL) 27,85 ribu/ μ l dan pemanjangan activated partial thromboplastin

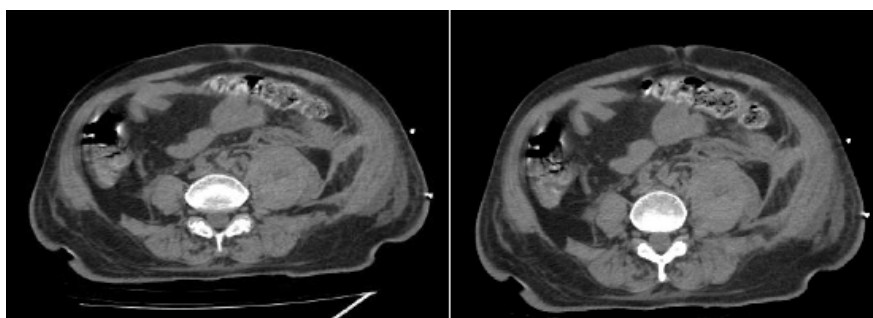
time (aPTT) >120 detik. Pada pasien langsung dilakukan tindakan intubasi, lalu dilakukan pemeriksaan CT Scan abdomen dengan hasil penebalan dan kesuraman muskulus psoas kiri disertai loculated cairan mucous intramuskuler curiga hematoma. Pasien dikonsulkan ke bagian bedah dan mendapatkan terapi transfusi packed red cell (PRC) 3 kantong, asam traneksamat 3x1, vitamin K 3x1, dan antikoagulan unfractionated heparin dihentikan. Pasien tidak direncanakan tindakan bedah. Penebalan dan kesuraman muskulus psoas kiri, loculated cairan mucous intramuskuler disertai loculated cairan dengan air fluid level densitas darah. Terlihat akumulasi cairan di cavum pelvis disertai kesuraman jaringan muskulus dinding abdomen.

Kesan yang didapatkan yaitu hematoma dengan kemungkinan disertai infeksi belum dapat disingkirkan. Pada tanggal 22 april 2021 pasien diekstubasi. Pasien terpasang pipa endotrakeal

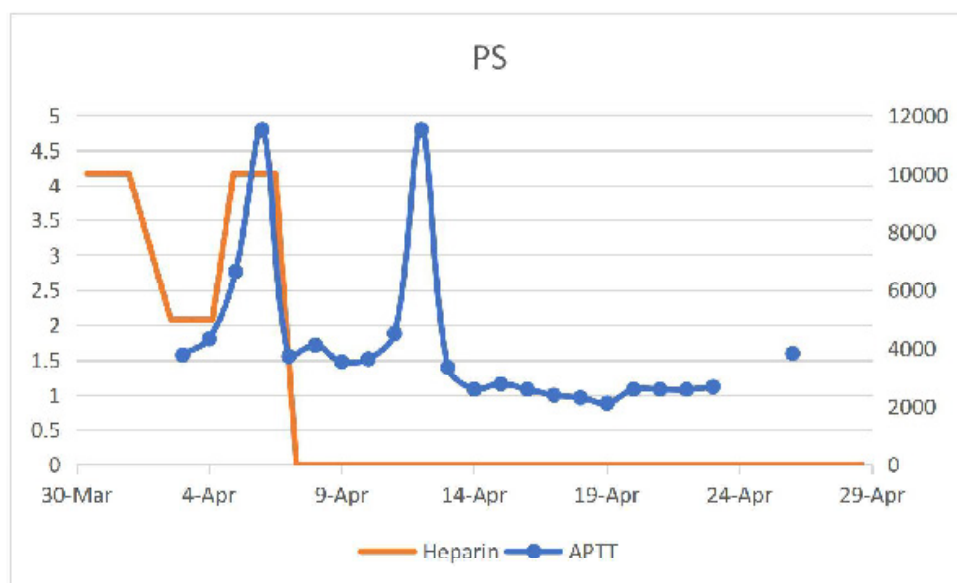
selama 11 hari. Post ekstubasi diberikan suplementasi oksigen dengan menggunakan simple mask 8 lpm. Hasil pemeriksaan laboratorium tanggal 22 april menunjukkan kadar hemoglobin perbaikan menjadi 10,7 g/dl, leukosit perbaikan menjadi 11,69 ribu/ μ l. Hasil pemeriksaan radiologis juga menunjukkan perbaikan dibandingkan dengan sebelumnya. Klinis membaik dan keadaan umum tampak stabil, pasien dipindahkan ke ruang isolasi tekanan negatif nonintensif tanggal 26 april 2021 dengan suplementasi oksigen nasal kanul 4 lpm. Pasien dirawat selama 13 hari di ruang nonintensif. Total hari perawatan pasien di rumah sakit selama 38 hari.

Kasus-2

Pasien Ny. LK usia 62 tahun datang dengan keluhan sesak nafas dirasakan sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Keluhan juga disertai dengan



Gambar 1. CT Scan Abdomen 12 April 2021 pasien PS



Grafik 1. Dosis heparin/antikoagulan dibandingkan dengan hasil aPTT harian pasien PS

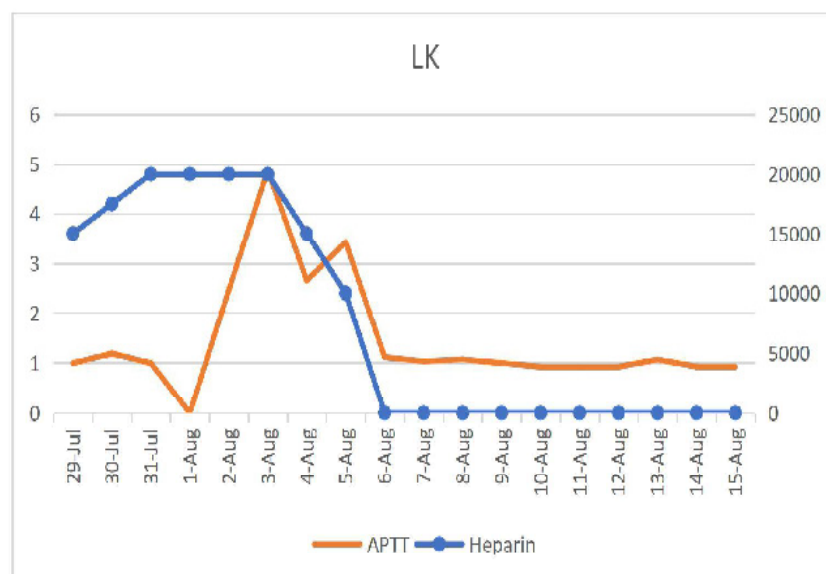
demam, batuk dan lemas. Keluhan lain seperti mual, muntah, diare, nyeri perut, nyeri dada disangkal pada pasien. Penurunan fungsi indera penghidu dan pengecap disangkal oleh pasien. Pada riwayat penyakit dahulu didapatkan bahwa pasien memiliki riwayat hipertensi dengan obat rutin amlodipin 1x10 mg dan candesartan 1x8 mg. Riwayat alergi obat tidak ada. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang. Kesadaran compos mentis. GCS E:4 V:5 M:6, TD: 161/80 mmHg, laju nadi: 90 x/menit, laju pernapasan: 24-26 x/menit, suhu: 38.1oC, saturasi 96 % dengan HFNC FiO2 100% flow 35 lpm.

Pasien diberikan terapi antibiotik dengan meropenem 3x1 gram dan levofloxacin 1x750 mg. Antiviral pada pasien menggunakan remdesivir dengan dosis hari ke-1 1x200 mg dilanjutkan hari ke-2 s/d hari ke-5 1x100 mg. Terapi lainnya pada pasien diberikan UFH dosis awal drip 15.000 U/24 jam. Rasio pemberian antikoagulan selama perawatan adalah 10.000-20.000 U/24 jam dengan target aPTT 1,5-2,5 kali kontrol, kortikosteroid dengan deksametason 3x10 mg dan pemberian terapi adjuvan lainnya dengan vitamin D, vitamin C, thiamin, zinc, resfar dan probiotik.

Selama perawatan, pasien mengeluh sulit BAB.

Flatus (+). Diberikan terapi pencahar dengan lactulac 3x1. Pada hari ke-8 perawatan, pasien mengeluh nyeri tekan pada seluruh lapang perut. Tidak BAB sejak 3 hari terakhir. Pada pemeriksaan fisik tampak konjungtiva anemis, nyeri pada seluruh lapang perut dan akral dingin. Pasien mengalami penurunan kesadaran disertai hipotensi progresif sehingga dilakukan tindakan intubasi disertai pemasangan pipa nasogastrik. Hasil pemeriksaan darah ulang didapatkan hasil Hb 4,9 g/dl, AL 22,22 ribu/ μ l. Pemeriksaan USG abdomen didapatkan hasil cairan bebas terlokalisir di cavum pelvis dengan komponen hiperekoik didalamnya, curiga ke arah gambaran hematoma. Pasien mendapatkan terapi PRC 7 kantong, fresh frozen plasma (FFP) 3 kantong, asam traneksamat 3x1, vitamin K 3x1 dan penggunaan UFH dihentikan.

Setelah dilakukan upaya stabilisasi hemodinamik, pada tanggal 12 agustus 2022 dilakukan evaluasi pemeriksaan darah dengan hasil Hb 12,2 g/dl. Namun, terdapat peningkatan yang signifikan pada marker inflamasi seperti AL 20,10 ribu/ μ l, ferritin 830 ng/ml, C-Reactive Protein (CRP) >350 mg/dl dan prokalsitonin 11,08 ng/ml. Pada tanggal 16 agustus 2021, pasien dinyatakan meninggal dengan cardiorespiratory failure yang disebabkan syok sepsis.



Grafik 2. Dosis heparin/antikoagulan dibandingkan dengan hasil aPTT harian pasien LK

Kasus-3

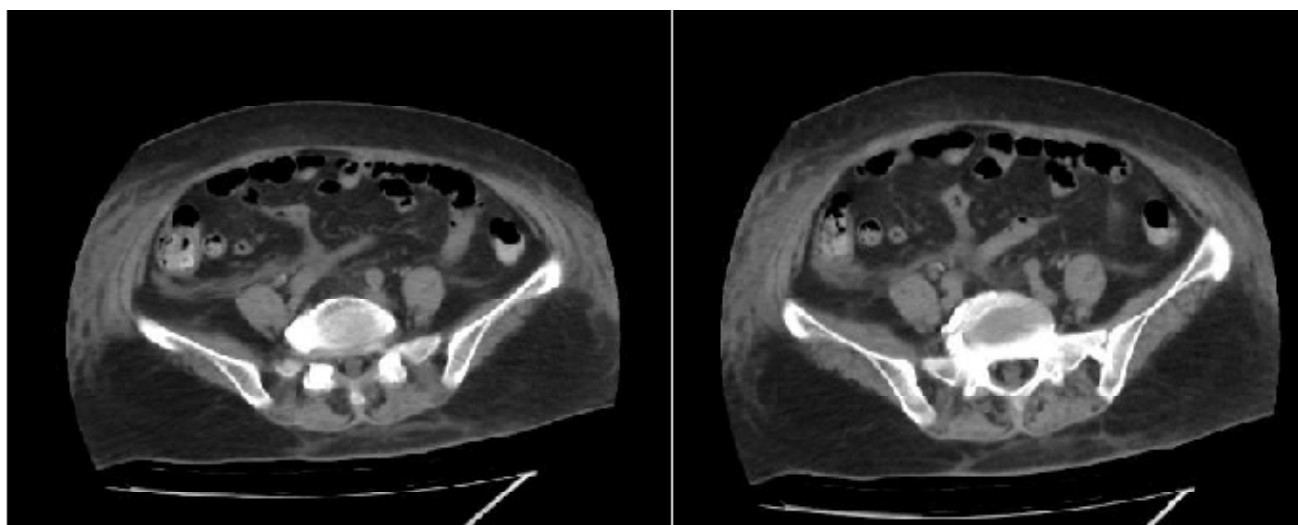
Pada tanggal 28 juli 2021, pasien Ny. R usia 65 tahun datang dengan keluhan batuk sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Keluhan juga disertai dengan sesak yang hilang timbul, terutama memberat saat batuk. Keluhan lain seperti mual, muntah, diare, nyeri perut, nyeri dada disangkal pada pasien. Penurunan fungsi indera penghidu dan pengecap disangkal oleh pasien. Pasien memiliki riwayat penyakit hipertensi dan DM tipe 2. Pasien kemudian dirawat di ruang isolasi tekanan negatif nonintensif. Pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit ringan. Kesadaran compos mentis. GCS E:4 V:5 M:6, TD: 139/90 mmHg, laju nadi: 120 x/menit, laju pernapasan: 20 x/menit, suhu: 36.8oC, saturasi 98%. Hasil pemeriksaan radiologi didapatkan kesan suspek pneumonia disertai kardiomegali dan elongasi aorta. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan gangguan elektrolit hiperkalemia (hasil 6,0 mEq/L). Pasien lalu dirawat di ruang isolasi tekanan negatif nonintensif.

Pasien diberikan terapi antibiotik ceftazidime 3x1 gr dan moxifloxacin 1x400 mg serta antiviral remdesivir dengan dosis hari ke-1 1x200 mg dilanjutkan hari ke-2 sampai hari ke-5 1x100 mg. Terapi lainnya pada pasien berupa antikoagulan fondaparinux 1x5 mg, kortikosteroid dengan methylprednisolon 2x80 mg dan pemberian

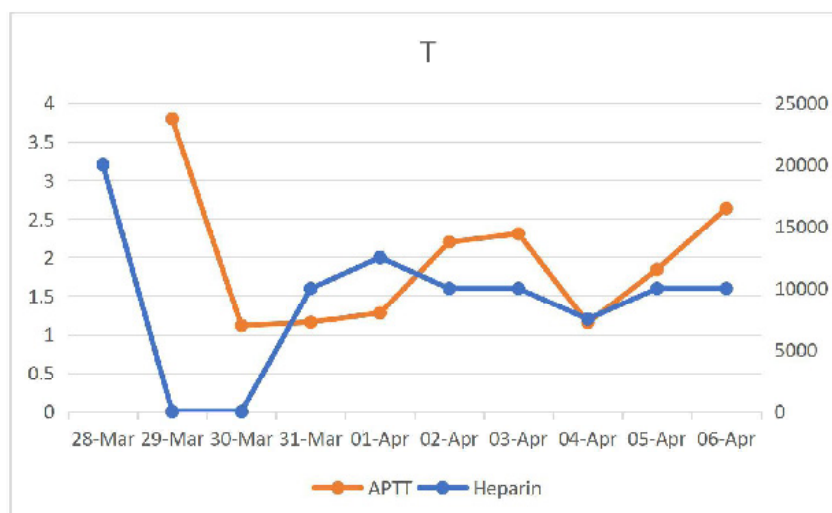
terapi adjuvan lainnya dengan vitamin D, vitamin C, thiamin, zinc, resfar dan probiotik. Pasien lalu mengeluh paha kanan membengkak disertai nyeri hingga betis. Pada tanggal 6 Agustus 2021, pasien mengeluh sesak dirasakan memberat. Keluhan juga disertai dengan nyeri hebat pada daerah perut dan paha kanan. Tampak hematoma pada bagian perut. Pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb 3,6 g/dl, AL 27,97 ribu/ μ l, kalium 5,2 mEq/L, albumin 2,4 g/dl. Pasien kemudian diberikan transfusi PRC sebanyak 9 kantong dengan tindakan cuci darah rutin 2 kali seminggu. Pasien juga diberikan albumin 20% sebanyak 3 vial. Pasien kemudian dipindahkan ke ruang ICU isolasi tekanan negatif pada tanggal 7 agustus 2021.

Akumulasi cairan minimal di hemiabdomen kanan hingga cavum pelvis (peri vesica urinaria) disertai edema jaringan lunak dinding abdomen. massa solid inhomogen dengan batas tegas di jaringan lunak pelvis kanan diameter 4 cm curiga hematoma kronik

Dilakukan evaluasi CT Scan abdomen pada tanggal 10 agustus 2021 dengan hasil curiga perdarahan intra abdomen. Keluhan sesak dirasakan membaik, pasien kemudian dilakukan evaluasi PCR dan menunjukkan hasil negatif. Pasien kemudian dipindahkan ke ruang ICU nonisolasi untuk perawatan dan pemantauan lebih lanjut.



Gambar 2. CT Scan Abdomen 10 Agustus 2021 pasien R



Grafik 3. Dosis heparin/antikoagulan dibandingkan dengan hasil APTT harian pasien T

Kasus-4

Pasien Ny. T, 52 tahun, datang dengan posisi terintubasi dari faskes perujuk. Pasien saat pertama kali datang ke faskes perujuk mengalami keluhan demam dan batuk, lalu pada hari perawatan ke-4 mengalami sesak dan diberikan terapi oksigen aliran tinggi dengan HFNC, pada hari perawatan ke-5 kondisi pasien semakin memburuk lalu dilakukan intubasi dan dirujuk. Pasien diterima di IGD dengan oksigenasi menggunakan ventilator mode PSIMV Pins 14, PEEP 10, Rate 14 Fio2 65%. Hasil pemeriksaan fisik menunjukkan TD: 109/81 mmHg, laju nadi: 67 x/menit, laju pernapasan: 24 x/menit, suhu: 36.5°C, saturasi: 98%. Terapi sedasi dilanjutkan, terapi lainnya yang diberikan di IGD antara lain heparin, remdesivir, levofloxacin, meropenem, colchicine, spironolakton, asetilsistein, metilprednisolon, doksisisiklin, ivermektin, probiotik, suplementasi vitamin dan zinc, serta melatonin.

Pasien kemudian mengalami perbaikan kondisi, walaupun dengan CXR evaluasi yang menyatakan infiltrat paru meningkat, namun ketergantungan terhadap ventilator seiring waktu menurun. Pada hari perawatan ke-8, pasien lalu dilakukan ekstubasi dan dilanjutkan perawatan pasca ekstubasi. Pada hari perawatan ke-12, pasien lalu dipindahkan ke ruang non intensif untuk melanjutkan perawatan penyakit COVID-19, antikoagulan diganti ke low molecular weight heparin (LMWH) 2x6000 unit secara SC.

Pada hari perawatan ke-16, pasien lalu

mengeluhkan nyeri akut di daerah suprapubis, pada kateter tampak perdarahan, disertai dengan hipotensi, pemeriksaan tanda vital didapatkan hasil TD: 85/61 mmHg, laju nadi: 120 x/menit, laju pernapasan: 20 x/menit, suhu: 36°C. Pasien dirawat kembali di ICU. Dilakukan bolus cairan kristaloid sebanyak 500 cc, TD naik menjadi 99/84. Pada pemeriksaan fisik teraba massa padat setinggi setengah simfisis pubis-umbilikus. Pemeriksaan Hb menunjukkan hasil 6,5 g/dl, loading cairan dilanjutkan dengan asering sebanyak 1000 cc, USG abdomen tampak buli distended tampak blood clot luas. Spesialis urologi menyarankan untuk pasien dipasang kateter, lalu transfusi PRC 3 kantong. Pasien kemudian mengalami penurunan kesadaran, lalu dilakukan intubasi, tekanan darah kembali turun dilakukan loading gelofusin sebanyak 250 cc, injeksi asam tranexamat 3x1 gr, injeksi vitamin K 3x1, dan mulai norepinefrin dosis 0,1 mcg/kg/menit titrasi naik. Respon pasien membaik, sehingga loading gelofusin dilanjutkan sebanyak 300 cc. TD semakin menurun sehingga norepinefrin dititrasi naik dan diberikan dobutamin 3 mcg/kg/menit, bolus cairan kristaloid sebanyak 500 cc kembali dilakukan karena PRC belum tersedia, dilanjutkan infus ruman cairan albumin 5% 250 cc, selanjutnya dilakukan transfusi PRC 3 kantong dengan FFP 500 cc, dilakukan evaluasi Hb dengan hasil 5,7 g/dl, namun hipotensi menetap walaupun dengan norepinefrin dan dobutamin dosis maksimal. Pasien lalu dinyatakan meninggal dunia.

Tabel 2. Dosis antikoagulan pasien T

Tanggal	Dosis Antikoagulan
28 Maret 2022	Hepaein 20.000 U/24 jam
29 Maret s/d 30 Maret 2022	Tanpa antikoagulan
31 Maret 2022 s/d 6 April 2022	Heparin IV drip, disesuaikan target aPTT harian
7 April 2022 s/d 10 April 2022	Enoxaparin 2 x 6000 U SC
11 April 2022 s/d 12 April 2022	Tanpa antikoagulan

PEMBAHASAN

Pandemi COVID-19 merupakan masalah kesehatan global dan menjadi tantangan tertinggi di seluruh dunia saat ini. Manifestasi klinis pada infeksi virus COVID 19 bervariasi, diantaranya dapat bersifat ringan, sedang, berat dan kritis.^{1,6} Infeksi COVID-19 juga berhubungan dengan koagulasi yang menunjukkan karakteristik yang unik selama periode terinfeksi. Mekanisme penting yang mendasari terjadinya gejala pada penyakit ini adalah serangan badai sitokin. Infeksi fase berat umumnya diikuti dengan peningkatan molekul proinflammatory seperti interferon A, interferon B dan Interleukin-6. Beberapa kejadian yang dilaporkan sering terjadi pada kasus-kasus dengan stadium berat adalah hiperkoagulasi dan DIC. Pasien COVID-19 stadium berat dengan Acute Lung Injury atau ARDS memiliki kadar D-dimer dan fibrinogen yang tinggi yang berhubungan dengan keadaan hiperkoagulopati. Keadaan ini diperberat dengan adanya imobilisasi yang tidak adekuat terutama pada kasus pasien dengan stadium berat dan kritis. Peningkatan D-dimer juga dihubungkan dengan angka mortalitas yang tinggi. Beberapa pasien yang menggunakan ventilator mekanis juga dapat mengalami emboli paru atau DVT (Deep Vein Thrombosis) meskipun sebelumnya tidak memiliki faktor predisposisi yang tinggi. Hiperkoagulasi pada COVID-19 saat ini diyakini memiliki beberapa stadium. Stadium pertama ditandai dengan peningkatan d-dimer 2-3 kali nilai normal. Stadium kedua ditandai dengan gejala klinis yang lebih berat disertai adanya peningkatan d-dimer 3-6 kali dari nilai normal, penurunan trombosit di 100-150x10⁹/μl dan pemanjangan nilai PT/APTT minimal. Stadium

ketiga ditandai dengan klinis yang semakin memburat disertai peningkatan d-dimer >6x nilai normal, trombositopenia <100-150x10⁹/μl dan pemanjangan nilai PT/APTT yang signifikan.⁶ Patofisiologi dari hiperkoagulasi pada infeksi COVID-19 berhubungan dengan kerusakan sel endotelial. Sel endotelial mempertahankan keadaan hemostasis pada saat keadaan normal dengan menjaga integritas dinding pembuluh darah, menghambat agregasi platelet dan koagulasi serta menyeimbangkan fibrinolisis melalui ekspresi inhibitor koagulasi.⁷ Infeksi COVID-19 menyebabkan endotheliitis sehingga merusak integritas dinding pembuluh darah. Keadaan ini dapat menyebabkan terjadinya kaskade koagulasi yang berkaitan dengan Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) pada COVID-19.⁸ Disfungsi endotel juga menyebabkan kerusakan seluler dan apoptosis, sehingga menurunkan aktivitas normal antitrombotik, kerusakan alveolar, edema dinding pembuluh darah, microhemorrhage dan trombosis yang difus.⁸

Penggunaan antikoagulan profilaksis diharapkan dapat mengendalikan pembekuan darah (blood clotting) dan mengurangi pembentukan mikrotrombus.⁹ Mikrotrombus sistemik yang terjadi disebabkan oleh kondisi hiperkoagulasi pada infeksi COVID-19, yang bila tidak ditangani dengan baik dapat menyebabkan kerusakan organ,¹⁰ sehingga WHO merekomendasikan penggunaan antikoagulan profilaksis pada kasus infeksi COVID-19.^{2,11} Beberapa antikoagulan seperti low molecular weight heparin (LMWH), unfractionated heparin (UFH) dan fondaparinux dapat digunakan pada kasus COVID-19.¹² LMWH, selain berfungsi sebagai antikoagulan, juga

Tabel 3. Perbandingan data klinis antar kasus

Kasus	Identitas	Diagnosis	Radiologi	Skor Isth	Penggunaan Obat			Hari Perdarahan	Tatalaksana Perdarahan	Luaran Klinis
					Antikoagulan	AntiVirak	Steroid			
1	Tn.M 69 th	1.COVID-19 2.Stroke non- hemoragik 3.Hipoalbuminemia 4.Hipokalemia 5.DM tipe 2	CT scan abdomen Penebalan dan kesuraman muskulus psoas kiri, loculated cairan mucous intramuskuler disertai loculated cairan dengan air fluid level densitas darah. Terlihat akumulasi cairan di cavum pelvis disertai kesuraman jaringan muskulus dinding abdomen. Kesan: Hematoma dengan kemungkinan disertai infeksi belum dapat disingkirkan	2	UFH (5.000 U s/d 10.000 U /24 jam)	Remdesivir Osetamivir	Methylprednisolone	Hari ke 14 (total perawatan 38 hari)	-Tranfusi PRC 3 kantong -Asam tranexamat 3x1 -Vitamin K 3x1 -Antikoagulan dihentikan -Terapi konservatif	Hidup
2	Ny.L 62 th	1.COVID-19 2.DM tipe 2 3.Hipertensi 4.Hipoalbuminemia	USG Abdomen Cairan bebas terlokalisasi di cavum pelvis dengan komponen hiperekoik didalamnya, curiga kearah gambaran hematoma.	3	UFH (10.000 U s/d 20.000 U/24 jam)	Remdesivir	Methylprednisolone Dexametason Hidrokortison	Perawatan hari ke 8 (total perawatan 18 hari)	-Tranfusi PRC 7 kantong dan FFP 3 kantong -Asam tranexamat 3x1 -Vitamin K 3x1 -Terapi konservatif	Mati
3	Ny.R 65 th	1.COVID-19 2.Hipertensi 3.DM tipe 2 4.Gagal ginjal kronis 5.Hipoalbuminemia 6.Hipokalemia	Ct scan abdomen Akumulasi cairan minimal i hemi abdomen kanan hingga cavum pelvis (perivesica urinaria) disertai edema jaringan lunak dinding abdomen. massa solid inhomogen dengan batas tegas di jaringan lunak pelvis kanan diameter 4 cm curiga hematoma kronik	3	Fondaparinux (1x2,5 mg s/d 1x5 mg SC)	Remdesivir Avigan	Methylprednisone	Perawatan hari ke 10 (total perawatan 34 hari)	-Tranfusi PRC 9 kantong -Tindakan cuci darah rutin 2 kali seminggu -Asam tranexamat 3x1 -Vitamin K 3x1 -Terapi konservatif	Hidup
4	Ny. T 52 th	1.COVID-19 2.ARDS berat 3.Hipertensi 4.Bradiardi 5.Hipoalbuminemia 6.Shock hipovolemik ec perdarahan intraabdominal	USG Abdomen Tampak buli distended dan tampak blood clot luas	4	UFH (10.000 U s/d 20.000 U/24 jam) Enoxaparin 2x6000 U SC	Remdesivir	Methylprednisolone	Perawatan hari ke 16 (total perawatan 16 hari)	-Tranfusi PRC 3 kantong dan FFP 500 cc -Asam tranexamat 3x1 -Vitamin K 3x1 -Terapi konservatif	Mati

dapat bekerja dengan menghambat aktivitas heparanase (HPSE). HPSE merupakan enzim yang menginduksi kerusakan endotel barier khususnya endothelial glycocalyx. Keadaan ini juga dideskripsikan pada patologi penyakit lain seperti edema paru dan penyakit ginjal proteinurik. Endothelial glycocalyx pada keadaan fisiologis berfungsi mencegah kebocoran protein sehingga apabila terjadi kerusakan, akan menyebabkan kebocoran pembuluh darah yang berakibat fatal ke paru-paru dan ginjal. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan HPSE dapat berperan dalam manifestasi klinis penyakit COVID-19 termasuk ARDS dan Acute Kidney Injury (AKI). Antikoagulan jenis heparin juga memiliki efek anti-inflamasi dengan berbagai macam mekanisme yang mendasari.^{12,13} Sebuah penelitian dengan studi kohort retrospektif yang menganalisis efek antiinflamasi heparin terhadap perkembangan penyakit menunjukkan kelompok yang diberikan heparin mengalami penghambatan pelepasan IL-6, peningkatan hiperkoagulasi, dan peningkatan persentase limfosit.¹⁴ Namun, penggunaan antikoagulan yang paling optimal saat ini belum diketahui. Penelitian lain menunjukkan pada pasien dengan kecurigaan terjadinya emboli paru, yang menerima LMWH memiliki risiko perdarahan yang lebih tinggi jika diberikan bersama dengan tissue plasminogen activator dibandingkan dengan yang menerima UFH terapeutik.¹⁵ Pengawasan yang tepat terhadap terapi antikoagulan sangat dibutuhkan untuk menjaga pasien dari risiko trombus ataupun perdarahan.^{14,15}

Pemantauan pasien dengan pemberian antikoagulan terutama heparin juga memiliki kesulitan tersendiri. Pengukuran masa tromboplastin (activated partial thromboplastin time/aPTT) atau pengukuran aktivitas anti-Xa biasanya digunakan untuk pemantauan efek terapi heparin, akan tetapi, aPTT bukan merupakan cerminan langsung dari aktivitas UFH namun merupakan penilaian tidak langsung konsentrasi UFH dalam tubuh. Terdapat juga beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil APTT sehingga dalam pengukurannya disertai juga hasil kontrol sebagai pembanding, namun pada pasien dengan sindrom inflamasi sistemik seperti COVID-19, akibat peningkatan kadar

protein fase akut, hasil aPTT seringkali menurun sehingga akan menyebabkan terapi UFH yang berlebihan pada pasien.¹⁶ Pada kasus-kasus diatas, pasien diberikan terapi antikoagulan dengan target kadar d-dimer dan target aPTT 1.5 - 2.3 kali kontrol. Pemeriksaan kadar d-dimer dilakukan setiap 2 hari dan pemantauan aPTT dilakukan setiap hari. Antikoagulan pada pasien dihentikan jika selama pemberian ditemukan kontraindikasi penggunaan antikoagulan seperti perdarahan, trombositopenia dan alergi terhadap antikoagulan.

Pada kasus pertama dan kedua, pasien mendapatkan terapi antikoagulan UFH. Pada kasus ketiga pasien mendapatkan antikoagulan fondaparinux dan pada pasien keempat pasien menerima LMWH. Seluruh pasien diberikan dosis profilaksis. Risiko perdarahan pada pasien yang menerima terapi antikoagulan tergantung pada beberapa karakteristik seperti usia, komorbid, dosis terapi, penggunaan agen antitrombotik sebelumnya dan riwayat trauma atau operasi sebelumnya. Penelitian randomized trial yang membandingkan antikoagulan jenis fondaparinux dengan penggunaan LMWH atau UFH melaporkan adanya peningkatan risiko perdarahan yang sama sebanyak 1-2%.¹⁷

Melihat dari kasus diatas, semua pasien menerima terapi antikoagulan yang berbeda dan mengalami perdarahan aktif, namun hal ini tidak dapat secara langsung menyimpulkan penyebab perdarahan pada pasien akibat penggunaan antikoagulan. Penelitian retrospektif dengan sampel 4.389 pasien terkonfirmasi Covid-19 menunjukkan antara lain: (1) tidak ada perbedaan angka kejadian perdarahan antara pasien dengan pemberian antikoagulan profilaksis dan pasien tanpa antikoagulan, (2) tidak adanya hubungan antara pemberian antikoagulan dengan peningkatan risiko terjadinya perdarahan saluran cerna, serta (3) tidak adanya efek protektif terapi profilaksis seperti proton pump inhibitor atau histamine 2 receptor antagonist terhadap perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19.¹⁸ Sehingga, jenis antikoagulan yang paling optimal untuk COVID-19 hingga saat ini belum diketahui.

SIMPULAN

Infeksi Covid-19 dapat menyebabkan

hiperkoagulasi darah sehingga meningkatkan resiko terjadinya gangguan mikrovaskuler seperti emboli paru, deep vein thrombosis, stroke iskemik dan iskemia miokard. Hiperkoagulasi pada stadium berat menginduksi terjadinya Disseminated Intravascular. Respon inflamasi yang terjadi menyebabkan disfungsi endotelial yang berperan penting patofisiologis penyakit ini. Disfungsi endotel menyebabkan kerusakan seluler dan apoptosis, sehingga menurunkan aktivitas normal antitrombotik, kerusakan alveolar, edema dinding pembuluh darah, microhemorrhage dan trombosis difus yang berkontribusi menyebabkan gagal napas. Penggunaan antikoagulan profilaksis direkomendasikan pada pasien COVID 19 dengan mempertimbangkan resiko terjadinya koagulasi dan trombosis. Antikoagulan juga memiliki efek antiinflamasi terhadap COVID-19. Namun, penggunaan antikoagulan sendiri dapat menyebabkan komplikasi perdarahan. Pengawasan yang tepat terhadap terapi antikoagulan sangat dibutuhkan untuk menjaga pasien dari resiko trombus ataupun perdarahan. Diperlukan penelitian lebih lanjut terkait evaluasi yang tepat dalam penggunaan antikoagulan dalam terapi COVID-19.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam tulisan ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Milibari AA. Current Situation of Coronavirus Disease: (COVID-19) Review Article. Health Science Journal. Published online 2020.
2. Iba T, Warkentin TE, Thachil J, Levi M, Levy JH. Proposal of the definition for covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(2):1-9.
3. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis Research*. 2020;194:101-115.
4. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;314:58-62.
5. Bargellini I, Cervelli R, Lunardi A, et al. Spontaneous Bleedings in COVID-19 Patients: An Emerging Complication. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2020;43(7):1095-6.
6. Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020;4(5):731-736. doi:10.1002/rth2.12372
7. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17(1):46-64.
8. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. Published online 2021.
9. Reisi-Vanani V, Lorigooini Z, Dayani MA, Mardani M, Rahmani F. Massive intraperitoneal hemorrhage in patients with COVID-19: a case series. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;52(1):338-44.
10. Poor HD, Ventetuolo CE, Tolbert T, et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clinical and Translational Medicine*. 2020;10(2).
11. Gozzo L, Viale P, Longo L, Vitale DC, Drago F. The Potential Role of Heparin in Patients With COVID-19: Beyond the Anticoagulant Effect. A Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11.
12. Chandra A, Chakraborty U, Ghosh S, Dasgupta S. Anticoagulation in COVID-19: Current concepts and controversies. *Postgraduate Medical Journal*. Published online May 1, 2021.
13. Buijssers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, de Mast Q, van der Vlag J. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;59.
14. Shi C, Wang C, Wang H, et al. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clinical and Translational Science*. 2020;13(6):1087-95.
15. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE.

- ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(8):2060-3.
16. Streng AS, Delnoij TSR, Mulder MMG, et al. Monitoring of Unfractionated Heparin in Severe COVID-19: An Observational Study of Patients on CRRT and ECMO. *TH Open*. 2020;04(04):e365-e375.
17. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood*. 2019;133(5):425-435. doi:10.1182/BLOOD-2018-06-820746
18. Trindade AJ, Izard S, Coppa K, et al. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. *Journal of Internal Medicine*. 2021;289(6):887-94.
17. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding