

## Trombosis pada corona virus disease (covid-19)

<sup>1,2</sup>Agus Jati Sunggoro, <sup>2</sup>Ibnu Purwanto, <sup>3</sup>Maryatun Hasan

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada/Dr. Sardjito Hospital, Yogyakarta, 55281, Indonesia.

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret/Dr. Moewardi Hospital, Surakarta, 57126, Indonesia.

<sup>3</sup>Faculty of Medicine, Universitas Syiah Kuala/Dr. Zainoel Abidin Hospital, Aceh, 23111, Indonesia.

Email: [maryatun.hasan@unsyiah.ac.id](mailto:maryatun.hasan@unsyiah.ac.id)

**Abstrak.** *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* telah menyebabkan masalah kesehatan di seluruh dunia dengan morbiditas dan mortalitas yang terus meningkat. Pada beberapa kasus COVID-19 diketahui terjadi manifestasi trombotik. Adanya kelainan trombotik ini tentunya mempengaruhi tatalaksana dan prognosis pasien COVID-19. Oleh karena itu penting untuk mengetahui patofisiologi dan manajemen trombosis pada COVID-19. Tujuan dari artikel ini adalah mengulas literatur terbaru terkait prevalensi, patofisiologi, penilaian risiko, serta manajemen trombosis pada COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, trombosis.

**Abstract.** *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* has become a global health problem with ever increasing morbidity and mortality. In some cases, thrombotic manifestation has been reported in COVID-19 patients. This thrombotic manifestation certainly affects the management and prognosis of COVID-19 patients. Therefore it is crucial to understand the pathophysiology and management of thrombosis in COVID-19. The aim of this article is to review the recent literature regarding prevalence, pathophysiology, risk assessment, and management of thrombosis in COVID-19.

Keywords: COVID-19, thrombosis

### Pendahuluan

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* adalah infeksi virus yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*.<sup>1</sup> Virus ini telah menyebabkan masalah kesehatan yang serius di seluruh penjuru dunia. Hingga pertengahan bulan Oktober 2020 jumlah kasus terkonfirmasi di seluruh dunia telah mencapai lebih dari 40 juta jiwa dengan lebih dari satu juta kematian.<sup>2</sup> Di beberapa negara, munculnya gelombang kedua COVID-19 juga telah dilaporkan diantaranya di Belgia dan Republik Ceko.<sup>3</sup> Di Indonesia sendiri kasus COVID-19 telah mencapai lebih dari 350 ribu kasus terkonfirmasi dengan lebih dari 12 ribu kematian.<sup>4</sup> Sejak tanggal 15 Oktober 2020 Indonesia telah menempati posisi paling atas dengan jumlah kasus COVID-19 tertinggi di Asia Tenggara.<sup>5</sup>

COVID-19 memiliki spektrum klinis yang sangat luas mulai dari infeksi ringan sampai mengancam jiwa.<sup>6</sup> Meskipun kebanyakan kasus COVID-19 bermanifestasi klinis ringan sampai sedang, beberapa pasien mengalami gejala berat semisal gagal napas. Penelitian sebelumnya mengaitkan spektrum klinis berat pada COVID-19 dengan adanya badai sitokin (*cytokine storm*) atau *cytokine release syndrome (CRS)*. Beberapa sitokin inflamasi seperti *interleukin-6 (IL-6)*, *interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )*, *interleukin-2 (IL-2)* diketahui

meningkat pada kasus COVID-19 terutama pada kasus berat.<sup>7</sup>

Penelitian sebelumnya telah melaporkan adanya manifestasi hiperkoagulasi dengan gambaran trombosis pada pasien COVID-19. Pada penelitian sebelumnya dilaporkan insiden kumulatif komplikasi trombotik pada pasien yang dirawat di *intensive care unit (ICU)* berkisar antara 24-49%.<sup>8-11</sup> Adanya peningkatan trombosis ditemukan secara luas pada pasien COVID-19 yang kritis meskipun telah mendapatkan terapi profilaksis antikoagulan.<sup>10,12</sup> Oleh karena itu manajemen profilaksis maupun terapeutik sangat penting dalam kelompok pasien ini.

### Prevalensi

Beberapa penelitian sebelumnya telah membandingkan tingkat trombosis pada pasien COVID-19 yang dirawat di *intensive care unit (ICU)* dan non-ICU. Dalam sebuah penelitian di Belanda, dilaporkan bahwa insiden kumulatif komplikasi trombosis adalah sebesar 49% dan didominasi oleh *Pulmonary embolism (PE)*.<sup>8</sup> Dalam penelitian lain di Perancis, dilaporkan insiden kumulatif PE pada pasien COVID-19 adalah sebesar 24%. Dalam penelitian tersebut setengah dari kasus PE ditemukan pada 50% pasien yang dirawat di ICU, sedangkan pada pasien non-ICU PE ditemukan pada 18% pasien.<sup>9</sup> Pada penelitian lain dilaporkan bahwa insiden kumulatif *Venous*

*Thromboembolism* (VTE) dalam tiga minggu cenderung naik pada pasien yang dirawat di ICU mulai dari 26% dalam 7 hari pertama hingga 59% dalam 21 hari. Sedangkan pada pasien non-ICU insiden kumulatif dalam 21 hari adalah 9,2%.<sup>10</sup> Sebuah meta-analisis dengan 1913 pasien melaporkan insidensi VTE sebesar 25% dengan perbandingan insidensi PE sebesar 19% dan DVT sebesar 7%. Dalam penelitian tersebut insidensi VTE lebih banyak ditemukan pada pasien dengan COVID-19 berat (35%) dibandingkan pada pasien non-kritis (6%).<sup>11</sup>

### Patofisiologi

Saat ini mekanisme pasti penyebab trombotik pada COVID-19 belum diketahui. Patogenesis pneumonia COVID-19 dikaitkan dengan adanya inflamasi luas, badai sitokin, dan disfungsi endotel luas yang pada akhirnya memicu berbagai kaskade protrombotik (Gambar 1).<sup>13</sup> Virus SARS-CoV-2 masuk pada sel melalui ikatan dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2) yang diekspresikan dalam jumlah besar pada sel epitel alveolar, miosit jantung, sel endotel pembuluh, ginjal, saluran pencernaan dan sel lain.<sup>14,15</sup> Replikasi dan pelepasan virus yang terjadi dalam sel endotel maupun sel epitel kemudian memicu respon imun awal yang tinggi dimana beberapa sitokin proinflamasi disekresikan dalam jumlah besar diantaranya IL-6, IL-1 $\beta$ , dan IL-2.<sup>7,14</sup>

Pada kasus berat, respon inflamasi yang berlebihan ini menyebabkan terjadinya badai sitokin dimana respon proinflamasi yang dihasilkan oleh sitokin menyebabkan kerusakan lokal pada jaringan paru yang ditandai dengan adanya kerusakan alveolar difus, kerusakan epitel, apoptosis sel endotel, disregulasi koagulasi, dan fibrinolisis.<sup>7</sup> Adanya disfungsi endotel akibat infeksi COVID-19 didukung oleh studi patologi dimana ditemukan adanya gambaran endotelitis limfositik pada paru, jantung, ginjal, hati, dan usus halus. Selain itu juga ditemukan adanya badan inklusi virus serta akumulasi sel inflamatorik dalam sel endotel. Disfungsi endotel telah diketahui berperan dalam terjadinya disfungsi mikrovaskuler sehingga pembuluh cenderung mengalami vasokonstriksi, iskemia, inflamasi, dan berada dalam kondisi prokoagulasi.<sup>16</sup>

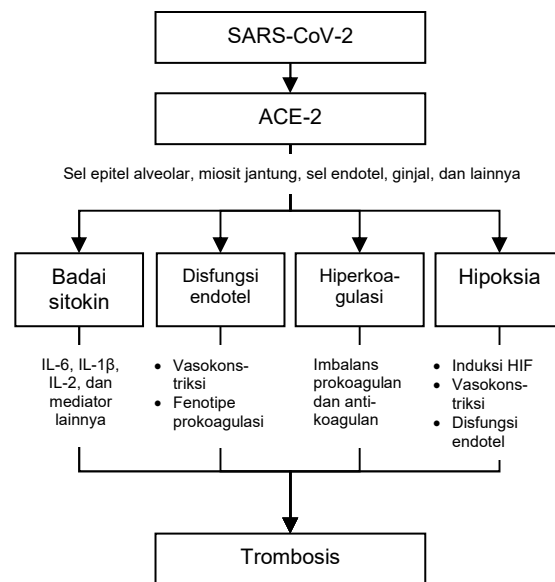
Mekanisme terjadinya trombotik akibat inflamasi atau infeksi diantaranya diperankan oleh adanya peningkatan faktor jaringan (TF) yang berada pada platelet, leukosit, dan sel endotel saat terjadi inflamasi. Peningkatan TF memicu aktivasi jalur ekstrinsik dan intrinsik yang berperan dalam pembentukan trombin. Trombin kemudian berikatan dengan reseptornya untuk memicu pembentukan fibrin dari fibrinogen, aktivasi dan stabilisasi sumbat platelet. Selain itu akibat dari inflamasi terjadi penurunan fibrinolisis karena peningkatan *plasminogen-activator inhibitor-1* (PAI-1).<sup>17</sup>

Pada pasien COVID-19 sering terjadi hipoksia. Hipoksia diketahui menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dan penurunan aliran darah yang berkontribusi pada disfungsi

endotel.<sup>14</sup> Pada kasus berat seperti yang telah dilaporkan pada pasien dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), kondisi hipoksia juga memicu terjadinya perubahan fenotipe endotel yang bersifat antitrombotik dan anti-inflamatorik menjadi prokoagulan dan pro-inflamatorik dengan menginduksi *hypoxia-inducible factor* (HIF) yang menginduksi TF dan PAI-1.<sup>18</sup>

Dengan adanya berbagai faktor tersebut dapat disimpulkan bahwa terjadinya trombotik pada COVID-19 terkait dengan adanya penurunan aliran darah karena vasokonstriksi maupun stasis, cedera pada endotel, serta kondisi hiperkoagulasi. Ketiga faktor ini termasuk dalam Trias Virchow yang merupakan faktor risiko signifikan terjadinya trombotik vena.<sup>14</sup>

Penelitian lain juga melaporkan adanya peran neutrofil sebagai trombus mikrovaskuler dengan ditemukannya *neutrophil extracellular traps* (NETs) sebagai produk neutrofil berupa komponen DNA, protein antimikroba, dan protein nuklear yang meningkatkan terjadinya trombotik intravaskuler. NETs diketahui meningkatkan TF, aktivasi faktor XII, memerangkap dan mengaktifasi platelet.<sup>19</sup>



Gambar 1. Patofisiologi trombotik COVID-19.

### Parameter hemostasis

Penelitian sebelumnya telah menyebutkan beberapa abnormalitas parameter hemostasis pada COVID-19 diantaranya jumlah platelet (normal atau turun), *prothrombin time* (PT, normal atau memanjang), *activated partial thromboplastin time* (aPTT, normal atau memanjang), *thrombin time* (TT, normal atau memanjang), fibrinogen plasma (meningkat), faktor VIII (meningkat), dan D-dimer (meningkat).<sup>20</sup>

Berdasarkan literatur yang ada saat ini, ISTH merekomendasikan beberapa parameter hemostasis untuk

dievaluasi yaitu *D-dimer*, PT, jumlah platelet, dan fibrinogen. Pemilihan parameter tersebut diurutkan berdasarkan yang paling penting untuk dievaluasi.<sup>21</sup> Pada COVID-19 kelainan hemostasis yang paling konsisten adalah trombositopenia dan peningkatan *D-dimer*. Penelitian sebelumnya telah membandingkan nilai abnormal parameter tersebut dengan risiko penggunaan ventilasi mekanik, perawatan di ICU, atau kematian yang lebih tinggi.<sup>22</sup>

**Penilaian risiko**

Tidak semua pasien dengan COVID-19 berisiko menderita VTE. Saat ini rekomendasi yang ada menganjurkan pemberian trombotprofilaksis untuk pasien yang berisiko tinggi. *Indonesian Society of Thrombosis and Hemostasis* (InaSTH) Semarang telah mengusulkan alur asesmen risiko untuk pasien COVID-19 yang mendapatkan perawatan (Gambar 2). Alur ini mengombinasikan penilaian risiko VTE dengan IMPROVE dan SIC (*sepsis-induced coagulopathy*) score.<sup>23</sup>

Pada pasien yang mengalami sepsis dapat terjadi gangguan koagulasi. *SIC score* adalah sistem penilaian yang diajukan oleh ISTH untuk menilai adanya koagulopati yang diinduksi sepsis. Sistem penilaian ini digunakan dengan mempertimbangkan beberapa parameter yaitu rasio waktu protrombin dan *international normalized ratio* (INR), jumlah platelet, dan nilai *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) yang terdiri dari empat poin; SOFA respirasi, SOFA kardiovaskuler, SOFA hepatic, dan SOFA renal. Perhitungan dan interpretasi *SIC score* dapat dilihat pada Tabel 1. Diagnosis koagulopati diinduksi sepsis ditegakkan apabila nilai *SIC score*  $\geq 4$ .<sup>24</sup>

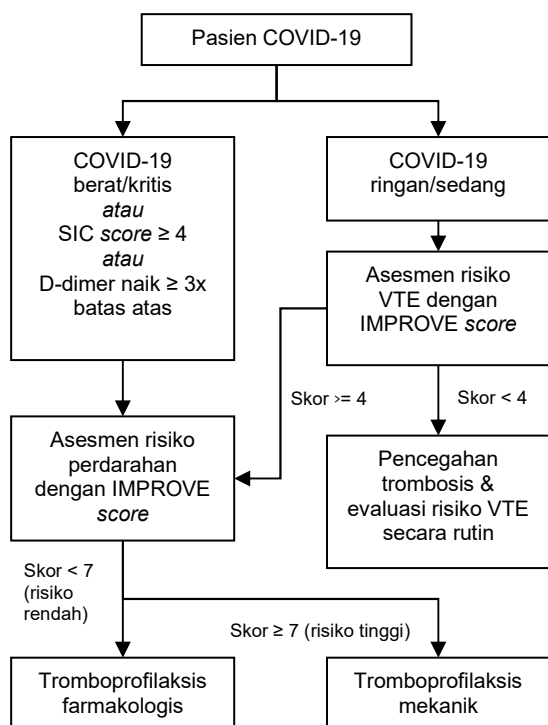
Gambar 2. Algoritma pemberian trombotprofilaksis pada pasien dengan COVID-19 yang diajukan oleh InaSTH Semarang.<sup>23</sup>

*SIC score* adalah penilaian yang berguna untuk mendeteksi fase awal sebelum muncul DIC yang jelas. ISTH juga memiliki nilai skoring untuk DIC yang menambahkan penilaian *D-dimer* dan fibrinogen.<sup>25</sup> InaSTH Semarang mengajukan nilai batas *D-dimer* yang digunakan sebesar  $\geq 3x$  batas atas normal.<sup>23</sup>

Tabel 1. *SIC score* ISTH untuk mendiagnosis koagulopati diinduksi sepsis<sup>24</sup>.

Parameter	Nilai	Skor
Jumlah Trombosit	$\geq 100-149$	1
Rasio PT-INR	$<1,2-1,3$	1
	$> 1,4$	2
Skor SOFA	1	1
	$\geq 2$	2

Sedangkan, IMPROVE adalah sistem asesmen risiko yang diajukan dalam studi *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism* (IMPROVE)<sup>26</sup>. Terdapat dua sistem skoring IMPROVE menilai risiko VTE (Tabel 2) dan perdarahan (Tabel 3) yang keduanya direkomendasikan oleh *American Society of Hematology* dalam *guideline* tahun 2018<sup>18</sup>.



Tabel 2. Penilaian risiko VTE dengan IMPROVE.<sup>18</sup>

Faktor risiko	Nilai
Riwayat VTE	3
Trombofilia	2
Paralisis ekstremitas bawah	2
Kanker	2
Imobilisasi $\geq 7$ hari	1
Perawatan ICU/ICCU	1
Usia $>60$ tahun	1

\*interpretasi risiko VTE; rendah (0-1), menengah (2-3), dan tinggi ( $\geq 4$ ).

Tabel 3. Penilaian risiko perdarahan dengan IMPROVE.<sup>18</sup>

Faktor risiko	Nilai
GFR 30-59 mL/menit/m <sup>2</sup>	1
Pria	1
Usia 40-84 tahun	1,5
Kanker	2
Penyakit rematik	2

Kateter vena sentral	2
Perawatan ICU/ICCU	2,5
GFR <30 mL/menit/m <sup>2</sup>	2,5
INR >1,5	2,5
Usia ≥85 tahun	3,5
Platelet <50x10 <sup>9</sup> /L	4
Riwayat perdarahan dalam 3 bulan	4
Ulkus gastrointestinal aktif	4,5

\*interpretasi risiko perdarahan; rendah (<7) dan tinggi (≥7).

dibandingkan IDI (5000 dibanding 7500 unit). Thrombosis UK juga memperbolehkan penggunaan LMWH dengan dosis yang lebih rendah (Tabel 4).<sup>28,29</sup>

Antikoagulan profilaksis tersebut diberikan selama masa perawatan pasien dan dapat dihentikan apabila sudah tidak didapatkan risiko trombotik yang tinggi serta pasien sudah dapat mobilisasi secara aktif<sup>28</sup>. Secara umum tidak diperlukan terapi profilaksis pasca perawatan pasien di rumah sakit kecuali apabila terdapat risiko VTE yang tinggi pada pasien tertentu.<sup>30,31</sup>

## Manajemen

Saat ini terdapat banyak rekomendasi yang dikeluarkan oleh beberapa institusi dan perhimpunan dalam pemberian profilaksis dan terapeutik antikoagulan pada pasien yang terinfeksi COVID-19 diantaranya ISTH, *American Society of hematology*, Thrombosis UK, dan *National Institute for Public Health of The Netherlands*, dan *Indonesian Society of Thrombosis and Hemostasis (InaSTH)*<sup>27</sup>. Ikatan Dokter Indonesia (IDI) bersama beberapa kolegium juga telah mengeluarkan rekomendasi pemberian terapi antikoagulan profilaksis pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.<sup>28</sup> Rangkuman dari rekomendasi-rekomendasi tersebut dapat dilihat pada Tabel 4.

### Antikoagulan profilaksis

IDI memberikan kriteria inklusi dan eksklusi untuk pemberian profilaksis antikoagulan untuk pasien COVID-19 kritis atau yang dirawat di ICU (Tabel 5). Dalam rekomendasi IDI, obat profilaksis antikoagulan yang dianjurkan adalah *low molecular weight heparin* (LMWH) atau *unfractionated heparin* (UFH). Secara umum LMWH lebih direkomendasikan dibandingkan UFH. Dosis LMWH yang direkomendasikan oleh IDI adalah 40 mg subkutan satu kali sehari untuk dosis standar. Pada pasien anak dosis yang direkomendasikan adalah 1 mg/kgBB/12 jam diberikan secara subkutan. Sedangkan untuk UFH dosis standar yang direkomendasikan adalah 5000 unit dua kali sehari diberikan secara subkutan.<sup>28</sup>

IDI dan Thrombosis UK juga merekomendasikan pengaturan dosis berdasarkan klirens kreatinin (CrCl) pasien dengan nilai batas CrCl 30mL/menit. Namun Thrombosis UK merekomendasikan dosis UFH yang lebih rendah Tabel 4. Berbagai rekomendasi antikoagulan profilaksis dan terapeutik. Dimodifikasi dari Abou-Ismael *et al* (2020).<sup>27</sup>

Sumber rekomendasi	Indikasi antikoagulan profilaksis	Indikasi antikoagulan terapeutik
<i>International Society of Thrombosis &amp; Hemostasis</i> <sup>21</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikoagulan profilaksis diberikan kepada semua pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah sakit apabila tidak ditemukan kontraindikasi:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Perdarahan aktif</li> <li>○ Platelet &lt;25x10<sup>9</sup>/L</li> </ul> </li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nilai PT dan APTT yang abnormal bukan menjadi kontraindikasi profilaksis</li> </ul>	
<i>American Society of Hematology (ASH)</i> <sup>32,33</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASH merekomendasikan pemberian dosis antikoagulan profilaksis dibandingkan dosis terapeutik kecuali terdapat kecurigaan atau terkonfirmasi VTE<sup>32</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apabila tidak ada kontraindikasi dan pencitraan untuk mendiagnosis PE atau DVT tidak memungkinkan, dosis antikoagulan terapeutik dapat diberikan pada:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pasien terintubasi dengan klinis dan laboratoris konsisten PE</li> <li>○ Pasien dengan klinis thrombosis</li> <li>○ Pasien gagal nafas terutama dengan <i>D-dimer</i> dan/atau fibrinogen tinggi dengan kecurigaan PE atau trombosis</li> </ul> </li> <li>• Antikoagulan terapeutik diberikan selama 3 bulan selama pasien mentoleransi terapi<sup>33</sup></li> </ul>
Thrombosis UK <sup>29</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indikasi pemberian apabila pasien berisiko tinggi mengalami VTE dan untuk semua pasien yang imobilisasi</li> <li>• Pemilihan terapi didasarkan pada CrCl               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CrCl &gt;30 mL/menit : LMWH atau fondaparinux</li> <li>○ CrCl &lt;30 mL/menit atau cedera ginjal akut: UFH 5000 unit SC, 2-3 kali sehari atau LMWH dosis rendah</li> <li>○ Tromboprofilaksis mekanik jika platelet &lt;30x10<sup>9</sup>/L atau terdapat perdarahan</li> </ul> </li> </ul>	
<i>National Institute for Public Health of the Netherlands</i> <sup>34</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaksis diberikan kepada semua pasien yang dicurigai menderita COVID-19 yang dirawat di Rumah sakit</li> <li>• Pasien COVID-19 dengan <i>D-dimer</i> &lt;1000 µg/L saat admisi mendapatkan profilaksis rutin dan evaluasi <i>D-dimer</i> setiap 3 hari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jika nilai <i>D-dimer</i> naik secara signifikan &gt;2000-4000 µg/L dan pencitraan tidak dapat dilakukan direkomendasikan pemberian antikoagulan terapeutik</li> <li>• Evaluasi <i>D-dimer</i>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tiap 3 hari jika <i>D-dimer</i> waktu masuk &lt;1000 µg/L</li> <li>○ Tiap 2 hari jika <i>D-dimer</i> waktu masuk 1000-2000 µg/L</li> <li>○ Tiap hari jika <i>D-dimer</i> waktu masuk &gt;2000 µg/L</li> </ul> </li> </ul>
<b>Sumber rekomendasi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Indikasi antikoagulan profilaksis</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Indikasi antikoagulan terapeutik</b></li> </ul>
Ikatan Dokter Indonesia <sup>28</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemberian profilaksis antikoagulan didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi</li> <li>• LMWH (lebih direkomendasikan) dan UFH sebagai profilaksis</li> <li>• Pemilihan terapi didasarkan pada CrCl. Dosis standar:</li> </ul>	

- CrCl  $\geq$ 30 mL/menit : Enoxaparin  
40 mg, 2 kali sehari SC atau UFH  
7500 unit, 3 kali sehari SC
- CrCl <30 mL/menit : UFH 7500  
unit, 3 kali sehari SC
- Dosis LMWH pada anak adalah 1  
mg/kgBB/12 jam

<i>Indonesian Society of Thrombosis and Hemostasis</i> <sup>23</sup>	Dosis antikoagulan profilaksis	Dosis antikoagulan terapeutik
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enoxaparin                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BMI &lt;40 : 40 mg/24 jam SC</li> <li>○ BMI &gt;40 : 40 mg/12 jam SC</li> </ul> </li> <li>• Nadroparin                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2850 IU/24 jam SC</li> </ul> </li> <li>• Fondaparinux                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2,5 mg/24 jam SC</li> </ul> </li> <li>• UFH (jika GFR &lt;30 mL/menit atau AKI)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Non-obese : 5000 IU/12 jam SC</li> <li>○ Obese : 5000 IU/8 jam SC</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enoxaparin                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 mg/kgBB/12 jam SC atau</li> <li>○ 1,5 mg/kgBB/24 jam SC</li> </ul> </li> <li>• Nadroparin                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 86 IU/kgBB/12 jam SC atau</li> <li>○ 171 mg/kgBB/24 jam SC</li> </ul> </li> <li>• Fondaparinux                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BB &lt;50 kg: 5 mg/24 jam</li> <li>○ BB 50-100 kg: 7,5 mg/24 jam</li> <li>○ BB &gt;100 kg: 10 mg/24 jam</li> </ul> </li> <li>• UFH (jika GFR &lt;30 mL/menit atau AKI)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 80 IU/kgBB IV bolus diikuti 18 IU/kgBB/jam IV kontinu dengan normogram</li> </ul> </li> </ul>

PE: emboli paru (*pulmonary embolism*), DVT: trombosis vena dalam (*deep vein thrombosis*), LMWH: *low molecular weight heparin*, UFH: *unfractionated heparin*, CrCl: klirens kreatinin, AKI: cedera ginjal akut (*acute kidney injury*), BMI: *body mass index*, BB: berat badan, GFR: *glomerular filtration ratio*, IV: intravena, SC: subkutan.

Tabel 5. Kriteria inklusi dan eksklusi profilaksis antikoagulan oleh IDI.<sup>28</sup>

Kriteria	
Kriteria inklusi	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pasien yang telah terkonfirmasi COVID-19 atau PDP (pasien dalam pemantauan) yang membutuhkan perawatan ICU dan setelah dipindahkan dari perawatan ICU</li> <li>2. Jumlah platelet lebih dari 25.000/<math>\mu</math>L</li> </ol>
Kriteria Eksklusi	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jumlah platelet kurang dari 25.000/<math>\mu</math>L atau ada manifestasi perdarahan</li> <li>2. Pasien bedah saraf atau terdapat perdarahan aktif</li> </ol>

### Tromboprofilaksis mekanik

Berdasarkan alur terapi InaSTH, tromboprofilaksis mekanik diberikan pada pasien dengan skor asesmen risiko perdarahan IMPROVE  $\geq$ 7.<sup>23</sup> Sedangkan Thrombosis UK merekomendasikan tromboprofilaksis mekanik apabila

jumlah platelet <30.000 atau apabila didapatkan perdarahan.<sup>29</sup>

### Antikoagulan terapeutik

Secara umum dosis terapeutik antikoagulan direkomendasikan hanya diberikan pada pasien dengan klinis dan bukti nyata adanya VTE, PE, dan DVT. *American Society of Hematology* (ASH) merekomendasikan pemberian dosis terapeutik dengan syarat yang ketat. Dosis terapeutik hanya direkomendasikan apabila tidak ada kontraindikasi (perdarahan) dan tidak memungkinkan untuk dilakukan pencitraan untuk mendiagnosis PE atau DVT. Dalam kasus tersebut beberapa pasien yang direkomendasikan untuk mendapatkan dosis antikoagulan terapeutik diantaranya adalah pasien terintubasi dengan klinis dan laboratoris konsisten PE (desaturasi, takikardia, peningkatan tekanan vena sentral atau tekanan arteri pulmonal, gambaran *right ventricular strain* pada elektrokardiogram), pasien dengan klinis thrombosis (tromboflebitis superfisial, iskemi perifer, sianosis, trombosis filter dialisis, kateter, atau purpura retiformis), dan pasien gagal nafas terutama pasien dengan *D-dimer* dan/atau fibrinogen tinggi dengan kecurigaan PE atau trombosis<sup>33</sup>. Sedangkan *National Institute for Public Health of the Netherlands* merekomendasikan pemberian

antikoagulan terapeutik apabila nilai *D-dimer* naik secara signifikan >2000-4000 µg/L<sup>34</sup>.

Berdasarkan InaSTH, obat yang dapat digunakan sebagai antikoagulan terapeutik diantaranya adalah enoxaparin, nadroparin, fondaparinux, dan UFH. Untuk keperluan terapeutik, dosis yang digunakan secara umum lebih tinggi dibandingkan dengan pengobatan profilaksis (Tabel 4)<sup>23</sup>. Antikoagulan terapeutik diberikan selama 3 bulan bila pasien dapat mentoleransi terapi dengan baik tanpa perdarahan yang serius.<sup>31,33</sup>

### Monitoring terapi

Dalam rekomendasi IDI disebutkan bahwa monitoring laboratorium hemostasis secara rutin tidak diperlukan kecuali terjadi efek samping berupa perdarahan, perkembangan penyakit ke arah DIC, atau jika terdapat pertimbangan khusus<sup>28</sup>. Dalam rekomendasi *National Institute for Public Health of the Netherlands* direkomendasikan untuk mengevaluasi *D-dimer* secara rutin berdasarkan nilai *D-dimer* pasien saat masuk (Tabel 4).<sup>34</sup> Sedangkan, ISTH merekomendasikan monitoring terapi dengan mempertahankan jumlah platelet di atas 25x10<sup>9</sup>/L pada pasien yang tidak mengalami perdarahan dan mempertahankan nilai platelet di atas 50x10<sup>9</sup>/L, nilai fibrinogen diatas 1,5g/L, dan rasio PT <1,5 pada pasien yang mengalami perdarahan.<sup>21</sup>

### Kesimpulan

Trombosis pada COVID-19 menjadi masalah khususnya pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Terjadinya trombosis pada COVID-19 disebabkan karena beberapa faktor diantaranya respon imun yang berlebihan, endoteliopati, dan hiperkoagulabilitas. Pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit direkomendasikan untuk dilakukan skrining menggunakan *SIC score* atau *IMPROVE score* untuk menentukan pasien yang memerlukan terapi antikoagulan profilaksis maupun terapeutik. Terapi yang adekuat dan monitoring parameter hemostasis yang ketat dapat mencegah terjadinya trombosis dan memperbaiki luaran klinis pasien.

### Daftar pustaka

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–733.
2. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, <https://covid19.who.int/> (2020, diakses 20 Juli 2020).
3. Roache M. Europe's Second Wave of COVID-19 is Being Driven by Two Countries. Here's Why. *TIME*, <https://time.com/5902172/europe-coronavirus-second-wave-belgium-czech-republic/> (diakses 30 Oktober 2020).
4. BNPB. Situasi COVID-19 Indonesia, <https://bnpb-inacovid19.hub.arcgis.com/app/indonesia-covid-19-dashboard> (diakses 20 Oktober 2020).
5. Aditya A. Indonesia Overtakes Philippines With

- Most Covid Cases in Southeast Asia. *Bloomberg*, <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-10-15/indonesia-becomes-site-of-southeast-asia-s-worst-virus-outbreak> (diakses 18 Oktober 2020).
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507–513.
  7. Liu B, Li M, Zhou Z, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun* 2020; 111:102452.
  8. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020; 191: 148–150.
  9. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001365.
  10. Middeldorp S, Coppens M, Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1995–2002.
  11. Zhang C, Shen L, Le K-J, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*; 7. Epub ahead of print 6 Agustus 2020. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00151.
  12. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19. *Circulation* 2020; 142: 184–186.
  13. Huertas A, Montani D, Savale L, et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J* 2020; 56: 2001634.
  14. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1603–1606.
  15. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020; 10: 102–108.
  16. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417–1418.
  17. Price LC, McCabe C, Garfield B, et al. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *Eur Respir J* 2020; 56: 2001608.
  18. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089–1098.
  19. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med* 2020; 25: 471–478.
  20. Castelli R, Gidaro A. Abnormal Hemostatic

- Parameters and Risk of Thromboembolism Among Patients With COVID-19 Infection. *J Hematol* 2020; 9:1–4.
21. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023–1026.
  22. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:2950–2973.
  23. Pangarsa EA, Setiawan B, Santosa D, et al. Position paper from the Indonesian Society of Thrombosis and Hemostasis (InaSTH), Semarang chapter: Management of coagulopathy in COVID-19. *Bali Med J* 2020;9 482–488.
  24. Iba T, Nisio M Di, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 2017; 7: e017046.
  25. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2019; 17: 1989–1994.
  26. Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, et al. Predictive and Associative Models to Identify Hospitalized Medical Patients at Risk for VTE. *Chest* 2011; 140: 706–714.
  27. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, et al. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res* 2020; 194: 101–115.
  28. Ikatan Dokter Indonesia. Rekomendasi IDI pemberian antikoagulan profilaksis pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, [https://www.pdspatklin.or.id/assets/files/pdspatklin\\_2020\\_09\\_30\\_22\\_58\\_39.pdf](https://www.pdspatklin.or.id/assets/files/pdspatklin_2020_09_30_22_58_39.pdf) (diakses 19 Oktober 2020).
  29. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19, <https://b-s-h.org.uk/media/18171/th-and-covid-25-march-2020-final.pdf> (diakses 20 Oktober 2020).
  30. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood* 2020; 136: 1347–1350.
  31. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 72–81.
  32. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. ASH 2020 guidelines on the use of anticoagulation in patients with COVID-19: Draft recommendations. *American Society of Hematology*, <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-covid-19> (diakses 20 Oktober 2020).
  33. Lee A, DeSancho M, Pai M, et al. COVID-19 and Pulmonary Embolism: Frequently Asked Questions. *American Society of Hematology*, <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-pulmonary-embolism> (diakses 20 Oktober 2020).
  34. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology* 2020;297:E216–E222.