

## Gangguan Hemostasis dengan Covid-19

Avicenna Muhammad Archie<sup>1</sup>, Putu Ristyning Ayu Sangging<sup>2</sup>, Helmi Ismunandar<sup>3</sup>,  
Agustyas Tjiptaningrum<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Orthopaedi dan Traumatology, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Hemostasis adalah proses penghentian darah secara spontan dari pembuluh darah yang mengalami kerusakan atau akibat putus atau robeknya pembuluh darah. SARS-CoV2 atau yang dikenal sebagai COVID-19 coronavirus adalah *single-stranded RNA virion*, memiliki 4 genus: alfa, beta, gamma, dan delta. Gangguan hemostasis pada Covid-19 merupakan gabungan dari hiperkoagulasi dan gangguan fibrinolisis, berkontribusi dalam resiko terjadinya trombotik. Menggunakan studi literature review. Artikel ini dibuat dengan merangkum sumber informasi yang didapatkan dari 25 artikel dan jurnal internasional yang dipublikasikan dalam rentang waktu 2012-2022 dan satu buku terbitan Kemenkes Republik Indonesia. Covid-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh SARS-Cov 2, yang merusak mikrosirkulasi jaringan yang berawal dari paru dan menyebar pada organ lain. Covid-19 mempengaruhi hemostasis darah, penurunan regulasi ACE-2 saat virus masuk ke sel yang terinfeksi atau hiperinduksi produksi sitokin, sejumlah besar pasien COVID-19 mengembangkan tanda-tanda hiperkoagulabilitas, trombositopenia, dan hiperfibrinolisis. Terbentuknya komplikasi trombotik. Untuk melihat terjadinya gangguan hemostasis darah dapat dilakukan pemeriksaan seperti PT, aPTT, TT, fibrinogen, dan D-dimer.

**Kata Kunci :** Covid-19, Hemostasis

## Hemostasis Disturbance and Covid-19

### Abstract

*Hemostasis is the process of spontaneous cessation of blood from damaged blood vessels or due to rupture or tearing of blood vessels. SARS-CoV2 or otherwise known as COVID-19 coronavirus is a single-stranded RNA virion, has 4 genera: alpha, beta, gamma and delta. Impaired hemostasis in COVID-19 is a combination of hypercoagulation and impaired fibrinolysis, contributing to the risk of thrombosis. Using a literature review study. This article was created by summarizing the sources of information obtained from 25 articles and international journals published in the 2012-2022 period and one book published by the Ministry of Health of the Republic of Indonesia. Covid-19 is a disease caused by SARS-CoV 2, which damages tissue microcirculation that starts in the lungs and spreads to other organs. Covid-19 affects blood hemostasis, downregulation of ACE-2 when the virus enters infected cells or hyperinduction of cytokine production, a large number of COVID-19 patients develop signs of hypercoagulability, thrombocytopenia, and hyperfibrinolysis. The formation of thrombotic complications. To see the disturbances in blood hemostasis, a test such as PT, aPTT, TT, fibrinogen, and D-dimer can be performed.*

**Keywords:** Covid-19, Hemostasis

**Korespondensi:** Avicenna Muhammad Archie, alamat jalan Soemantri Brodjonegoro, HP 085945541960, e-mail : avicenna.muhammad1085@students.unila.ac.id

### Pendahuluan

Hemostasis adalah proses penghentian darah secara spontan dari pembuluh darah yang mengalami kerusakan atau akibat putus atau robeknya pembuluh darah, sedangkan thrombosis adalah hilang atau rusaknya endothelium yang melapisi pembuluh darah. Proses haemostasis dan thrombosis memiliki tiga

fase yang sama; yaitu agregasi trombosit, pembentukan jaring atau benang-benang fibrin yang terikat dengan agregat trombosit sehingga terbentuk sumbatan hemostatik atau trombus yang kuat dan stabil, pelarutan parsial atau total trombus oleh plasmin. hemostasis terbagi menjadi 3 yaitu, hemostasis primer yaitu proses

pembentukan bekuan darah pada dinding vaskular untuk mencegah kehilangan darah dan mempertahankan darah dalam kondisi cair dalam sistem vaskular dengan adanya interaksi dari dinding pembuluh darah, trombosit, sistem koagulasi, dan fibrinolisis; Hemostasis sekunder, bekerja untuk mempertahankan keseimbangan antara koagulasi dan antikoagulasi, hemostasis sekunder bekerja apabila hemostasis primer belum cukup untuk menutup luka pada pembuluh darah; Hemostasis tersier, terjadinya fibrinolisis yang aktif untuk menghancurkan fibrin yang sudah terbentuk agar tidak menjadi aktivitas koagulasi yang berlebihan. [1]

SARS-CoV2 atau yang dikenal sebagai COVID-19 coronavirus adalah *single-stranded RNA virion* baru yang pertama kali dilaporkan muncul di Wuhan, Cina dan telah menyebar secara eksponensial, dan mengakibatkan ribuan kematian di seluruh dunia. [2] Virus Corona memiliki 4 genus: alfa, beta, gamma, dan delta. Genus alfa dan beta diketahui hanya menginfeksi mamalia. Strain coronavirus manusia yang menyebabkan epidemi SARS-CoV-1 dan pandemi COVID-19 termasuk dalam genus virus corona beta. Penularan terjadi terutama melalui pertukaran tetesan pernapasan; namun, diduga bahwa fomites (objek atau material, seperti baju dan furnitur) mungkin juga terlibat dalam penularan virus, karena virus dapat tetap hidup dalam tetesan udara selama berjam-jam dan di permukaan selama sehari-hari. [3] SARS-CoV-2 memiliki angka reproduksi yang lebih tinggi daripada SARS-CoV-1, menunjukkan penyebaran yang jauh lebih efisien. Walaupun SARS-CoV-1 dan SARS-CoV-2 berinteraksi dengan reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2), SARS-CoV-2 memiliki perbedaan struktur pada protein permukaannya yang memungkinkan pengikatan yang lebih kuat pada reseptor ACE2 dan lebih efisien dalam menyerang sel inang. SARS-CoV-2 juga memiliki afinitas (atau ikatan) yang lebih besar pada saluran pernapasan bagian atas dan konjungtiva, sehingga dapat menginfeksi saluran pernapasan bagian

atas dan saluran udara dengan lebih mudah [4]. Struktur virus corona terdiri dari Membran (M), Envelope (E), dan Spike (S). Protein struktural akan berikatan dengan Envelope virus yang berisi inti ribonukleoprotein, yaitu protein nukleokapsid (N) yang mengelilingi RNA beruntai tunggal. [5]

SARS-CoV-2 mengikat ACE 2, reseptor sel target inang yang dapat diterima oleh tubuh melalui respiratori aerosol yang berikatan dengan sel epitel pada saluran pernapasan atas. Virus melakukan replikasi dan propagasi bersamaan dengan infeksi pada sel bersilia saluran udara konduksi. [6] [4] Replikasi aktif dan pelepasan virus di sel paru-paru menyebabkan gejala non-spesifik seperti demam, mialgia, sakit kepala, dan gejala pernapasan. Dalam suatu penelitian eksperimental dengan hamster, virus menyebabkan kerusakan sementara pada sel-sel di epitel olfaktorius, menyebabkan disfungsi penciuman, yang dapat menjelaskan hilangnya rasa dan penciuman sementara. Distribusi reseptor ACE 2 di jaringan yang berbeda dapat menjelaskan lokasi infeksi dan gejala yang dialami pasien. Contohnya, reseptor ACE 2 ditemukan pada epitel organ lain seperti usus dan sel endotel di ginjal dan pembuluh darah, yang dapat menjelaskan gejala gastrointestinal dan komplikasi kardiovaskular. [4] Trombosit memainkan peran penting dalam patogenesis COVID-19. Laporan postmortem mencatat adanya sejumlah besar trombosit dan megakariosit dalam kapiler alveolar, meningkatkan kemungkinan produksi trombosit ekstraspluler. Interpretasi ini juga dapat menjelaskan jumlah trombosit yang relatif tinggi pada Covid-19 dibandingkan dengan sepsis konvensional dan menaikkan kemungkinan aktivasi megakariotik paru yang menyebabkan agregasi trombosit dan pembentukan trombosit-fibrin trombolisis. Efek COVID-19 pada megakariosit masih belum diketahui tetapi ada kemungkinan bahwa pelepasan sitokin (terutama IL-6) pada pasien Covid-19 meningkatkan proliferasi, diferensiasi, dan aktivasi

megakariosit melalui peningkatan produksi trombopoietin.<sup>[2]</sup>

SARS-CoV-2 adalah virus RNA yang memasuki sel melalui reseptornya angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2). ACE-2 mengubah vasokonstriktor angiotensin II (Ang II) menjadi angiotensin 1-7 yang merupakan vasodilatator. Setelah terjadinya infeksi, ACE-2 mengalami *downregulation*, yang menyebabkan peningkatan Ang II yang berkontribusi pada kerusakan endotel. Kerusakan endotel adalah satu dari elemen penting pada patogenesis SARS-CoV-2, mengubah *microenvironment* dari tromboprotektif menjadi sangat protrombotik. Lingkungan yang semakin protrombotik menyebabkan mikrotrombus paru yang disebut *pulmonary intravascular coagulation* (PIC). PIC menyebabkan kerusakan pertukaran oksigen dan kegagalan pernapasan.<sup>[7]</sup>

Siklus hidup virus dengan inang terdiri dari 5 langkah: *attachment*, *penetration*, *biosynthesis*, *maturation* dan *release*. Setelah virus mengikat reseptor inang (*attachment*), virus memasuki sel inang melalui endositosis atau fusi membran (*penetration*). Setelah konten virus dilepaskan di dalam sel inang, RNA virus memasuki nukleus untuk replikasi. mRNA virus digunakan untuk membuat protein virus (*biosynthesis*). Kemudian, partikel virus baru dibuat (*maturation*) dan dilepaskan (*Release*).<sup>[8]</sup> Protein S terlihat menonjol dari permukaan virus dan merupakan bagian paling penting untuk perlekatan dan penetrasi pada inang. Protein ini terdiri dari dua subunit fungsional (S1 dan S2), di antaranya S1 terletak di permukaan virus dan berisi *Receptor-Binding Domain* (RBD) bertanggung jawab untuk mengikat reseptor sel inang sedangkan subunit S2 mengandung fusi peptida berperan dalam fusi virus dan membran sel inang.<sup>[6] [9]</sup> ACE-2 telah diidentifikasi sebagai reseptor fungsional untuk virus SARS-CoV dan sangat mempengaruhi sel epitel paru. Melalui reseptor inang inilah protein S

mengikat sebagai awalan untuk memulai invasi sel inang oleh virus.<sup>[6]</sup> Pada tahap pertama infeksi, glikoprotein *Spike* (S) SARS-CoV-2 mengikat enzim *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2), memungkinkan partikel virus berikat pada sel inang. Proses infeksi juga membutuhkan pembelahan protein S virus oleh protease inang. Pembelahan protein S SARS-CoV-2 terlihat mengalami perubahan oleh *Transmembran protease serine 2* (TMPRSS2), yang diekspresikan secara luas pada sel epitel saluran napas manusia. TMPRSS2 diekspresikan dalam saluran pernapasan manusia dan sangat berkontribusi terhadap penyebaran dan patogenesis SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 telah terbukti menggunakan protease serin permukaan sel TMPRSS2 untuk priming dan masuknya virus.<sup>[10] [9]</sup> Setelah pengikatan SARS CoV-2 ke ACE-2, protein S mengalami aktivasi pembelahan protease melalui dua langkah: yang pertama untuk persiapan di situs pembelahan S1/S2 dan pembelahan kedua untuk aktivasi pada posisi yang berdekatan dengan peptida fusi dalam subunit S2. Pembelahan awal menstabilkan subunit S2 di tempat perlekatan dan pembelahan berikutnya diperkirakan mengaktifkan protein S yang menyebabkan perubahan konformasi yang mengarah pada fusi membran sel virus dan sel inang.<sup>[6]</sup>

Virus memasuki sel epitel alveolus paru dan isi virus dilepaskan di dalamnya. Di dalam sel inang, virus mengalami replikasi dan pembentukan RNA untai negatif oleh RNA untai tunggal positif yang sudah ada sebelumnya melalui aktivitas RNA polimerase (transkripsi). RNA untai negatif yang baru terbentuk ini berfungsi untuk menghasilkan untaian baru RNA positif yang kemudian melanjutkan untuk mensintesis protein baru di sitoplasma sel (translasi). Protein N virus mengikat RNA genomik baru dan protein M memfasilitasi integrasi ke retikulum endoplasma seluler. Nukleokapsid yang baru terbentuk ini kemudian masuk dalam membran RE dan diangkut ke lumen, kemudian melalui

vesikel golgi ke membran sel dan kemudian melalui eksositosis ke ruang ekstraseluler. Partikel virus baru tersebut siap untuk menyerang sel epitel yang berdekatan serta menyediakan bahan infeksi baru untuk transmisi melalui saluran pernapasan.<sup>[6]</sup>

Virus bermigrasi dari epitel hidung ke saluran pernapasan bagian atas melalui saluran udara konduksi. Karena keterlibatan saluran udara bagian atas, penyakit ini bermanifestasi dengan gejala demam, malaise dan batuk kering. Ada respon imun yang lebih besar selama fase ini yang melibatkan pelepasan ligan kemokin motif C-X-C 10 (CXCL-10) dan interferon (IFN- $\beta$  dan IFN- $\lambda$ ) dari sel yang terinfeksi virus.<sup>[6]</sup> Virus menginvasi dan memasuki sel epitel alveolus tipe 2 melalui reseptor host ACE-2 dan mulai mengalami replikasi untuk menghasilkan lebih banyak Nukleokapsid virus. Agregasi pada paru-paru oleh SARS-CoV-2 menyebabkan gangguan sel epitel dan endotel bersama-sama dengan infiltrasi sel inflamasi alveolar yang mengarah ke tingkat sitokin proinflamasi respons awal yang tinggi seperti interleukin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 and IL-12), *tumour necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), IFN- $\lambda$  and IFN- $\beta$ , CXCL10, *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan *macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$*  (MIP-1 $\alpha$ ). Pada pasien COVID-19 yang sakit kritis parah, respons imun ini berlebihan dan digambarkan sebagai “*cytokine storm*” sistemik yang memicu timbulnya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). *Cytokine storm* ini bertindak sebagai *chemoattractant* untuk neutrofil, sel T *helper* CD4 dan sel T sitotoksik CD8, yang kemudian mulai diasingkan di jaringan paru-paru. Sel-sel tersebut bertanggung jawab untuk melawan virus, akan tetapi dalam prosesnya bertanggung jawab juga dalam proses inflamasi dan cedera pada paru<sup>[6]</sup><sup>[11]</sup>. Karena cedera persisten yang disebabkan oleh sel-sel inflamasi yang

diasingkan dan replikasi virus yang menyebabkan hilangnya pneumosit tipe 1 dan tipe 2, ada kerusakan alveolar difus yang akhirnya berpuncak pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan MOF.<sup>[6]</sup><sup>[9]</sup>

Manifestasi klinis COVID-19 mirip dengan wabah SARS dan MERS sebelumnya. Namun, penularannya lebih cepat dan gejala klinisnya lebih luas. Hasilnya lebih buruk dengan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. Seperti patogen lainnya, sepsis COVID-19 yang parah berhubungan dengan aktivasi komplemen, endotelopati, cedera mikrovaskular dan trombosis, dan hemostasis patologis. Patologi utama sepsis COVID-19 adalah mikrotrombosis, dan fenotip klinisnya adalah *endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease* (EA-VMTD), yang manifestasi utamanya adalah ARDS. Karena ARDS adalah fenotipe organ dari mikrotrombosis diseminata di pembuluh darah paru-paru, pengobatan dapat diarahkan untuk melawan pembentukan mikrotrombi.<sup>[12]</sup> IL-6 dikatakan memiliki peran penting pada *cytokine storm* dan dapat menyebabkan status hiperkoagulasi, baik pada tingkat sistemik maupun lokal, hal tersebut dapat ditingkatkan dengan mekanisme spesifik SARS-CoV2, dengan bekerja pada RAS dan menghambat fibrinolysis.<sup>[13]</sup> Sebagai tambahan pada pasien COVID-19 dianggap memiliki peningkatan risiko trombosis mikrovaskular, kemungkinan karena pelepasan sitokin prokoagulan seperti IL-6.<sup>[2]</sup> Mikrotrombi terbentuk dari beberapa rangkaian mikrotrombi yang terdiri dari kompleks multimer platelet-ULVWF (*unusually large von Willebrand factor*) dan cenderung melekat pada membran endotel yang menarik ke arah aliran darah dalam sirkulasi, biasanya pada terminal pohon mikrovaskular. Rangkaian mikrotrombus sebagian menghalangi lumen pembuluh

darah dan memperlambat aliran darah di dalam arteriol dan kapiler, mengekspos organ dan jaringan ke hipoksia.<sup>[12]</sup>

Pada COVID-19, trombosis arteri dan vena banyak dilaporkan. Khususnya, trombosis arteri termasuk infark serebral, infark miokard, dan trombosis arteri ekstremitas, dan trombosis vena termasuk trombosis vena dalam (DVT) dan tromboemboli paru (PTE). Secara umum, DVT dan PTE dapat terjadi secara bersamaan, dan secara kolektif disebut sebagai tromboemboli vena (VTE) yang termasuk dalam makrotrombosis. VTE, dan PTE adalah yang paling umum terjadi pada pasien COVID-19. Makrothrombosis dapat didiagnosis dengan *imaging* modalities seperti *contrast-enhanced CT*. Pada suatu kasus otopsi oleh Fox *et al* terdapat beberapa mikrotrombosis pada tingkat mikroskopis oleh karena itu tidak dapat dilakukan pemeriksaan dengan *imaging*. Mikrotrombosis ini mengandung komponen fibrin dan trombosit, Pada penelitian otopsi oleh Lax *et al* mikrotrombosis ditemukan pada pembuluh darah di paru-paru sedangkan VTE tidak ditemukan pada pasien sebelum meninggal, selain itu pada penelitian Carsana *et al* juga ditemukan mikrotrombosis yang mengandung platelet dan fibrin di mikroarteri paru. COVID-19 menunjukkan kerusakan endotel vaskular yang cukup parah (terdapat virus di dalam sel endotel yang dapat menghancurkan membran sel) dan trombus yang memanjang. Secara khusus, jika dibandingkan pada tingkat kapiler alveolar, tingkat mikrotrombosis pada COVID-19 sembilan kali lebih tinggi daripada influenza, dan tingkat mikrotrombosis yang lebih tinggi di paru-paru pada COVID-19 sangat mencolok.<sup>[14]</sup>

Pasien COVID-19 mengalami disregulasi respon host yang tidak terkontrol, yang menghasilkan pelepasan banyak sitokin dan kemokin inflamasi berlebihan seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 dan IL-8. Pelepasan molekul-molekul ini menginduksi gambaran seperti sindrom aktivasi makrofag, yang memicu sel-sel endotel, makrofag, dan neutrofil untuk

mengekspresikan faktor jaringan di dalam paru-paru, yang akan memulai dan menambah koagulopati pulmonal dan trombosis mikrovaskular. IL-6 adalah sitokin yang berperan penting karena meningkat sangat tinggi pada infeksi COVID-19 dan merupakan penggerak utama koagulopati dengan menginduksi ekspresi faktor jaringan dan meningkatkan produksi fibrinogen dan trombosit. Inflamasi endotel dapat secara langsung mengakibatkan disfungsi mikrovaskular dan oklusi selain itu juga dapat menginduksi keadaan hiperkoagulasi, yang mengakibatkan trombosis mikrovaskular. Selain itu, hipoksia pada COVID-19 yang parah dapat menjadi stimulan utama trombosis melalui ekspresi faktor transkripsi yang diinduksi hipoksia, yang nantinya akan menargetkan beberapa gen yang mengatur thrombosis.<sup>[2]</sup>

Hipoksia akibat COVID-19 menyebabkan vasokonstriksi dan penurunan aliran darah yang berkontribusi terjadinya disfungsi endotel. Hipoksia juga dapat menggeser fenotipe antitrombotik dan anti-inflamasi basal dari endotel menuju fenotipe prokoagulan dan proinflamasi, terutama oleh perubahan faktor transkripsi, seperti *early growth response gene 1* (Egr1) dan *hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1). Sitokin proinflammatory terkait COVID-19 menginduksi cedera endotel yang mengakibatkan pelepasan multimer faktor ULVWF yang terlibat dalam hemostasis primer dan ekspresi berlebihan *tissue factor* (TF). ULVWF bertindak sebagai jembatan antara trombosit aktif, sel endotel yang rusak, dan subendotel. Sirkulasi monosit, neutrofil, trombosit dan mikropartikel mengikat endotelium yang aktif dan secara lokal membuat TF dan *neutrophils extracellular traps* (NETs) untuk dapat diinisiasi koagulasi melalui jalur TF/FVIIa. Hiperkoagulasi lebih lanjut ditingkatkan oleh ketidakseimbangan antara peningkatan faktor prokoagulan, yaitu FV, FVIII dan fibrinogen, dan inhibitor koagulasi alami yang berpotensi menurun

atau normal, yaitu, antitrombin, protein C dan S.<sup>[11]</sup>

*COVID-19-associated hemostatic abnormalities* (CAHA), memiliki 3 tahapan. Pada tahap 1, daerah mikrotrombus dapat diidentifikasi di seluruh parenkim perifer, D-dimer pada tahap ini meningkat 2 sampai 3 kali lipat di atas normal, jumlah trombosit normal, PT (aPTT) normal. Pada tahap 2, meluas ke sebagian besar paru-paru, D-dimer meningkat tiga sampai enam kali lipat di atas normal, jumlah trombosit 100-150x 10<sup>9</sup>/L, PT (aPTT) sedikit memanjang. Pada tahap 3, aktivasi koagulasi lebih lanjut menjadi trombus sistemik, D-dimer meningkat lebih dari enam kali lipat di atas normal, jumlah trombosit <100x10<sup>9</sup>/L, PT (aPTT) memanjang.<sup>[15]</sup>

Pada awal pandemi, gejala pada pasien Covid-19 dilaporkan menyerupai kelainan koagulopati seperti *disseminated intravascular coagulation* koagulasi intravaskular diseminata (DIC) atau sepsis *induced coagulopathy* (SIC). Namun, penelitian yang lebih baru pada sekelompok pasien dengan kondisi yang cukup parah dan dirawat di ICU gagal mengkonfirmasi DIC, karena pasien menunjukkan peningkatan D-dimer yang nyata tetapi tanpa hipofibrinogenemia atau trombositopenia, yang merupakan ciri khas DIC.<sup>[16]</sup>

SARS-CoV mengganggu keseimbangan antara plasmin dengan jalur urokinase, mengakibatkan akumulasi fibrin. Regulasi jalur urokinase yang terganggu kemungkinan bertanggung jawab atas terjadinya koagulopati pada Covid-19, yang lebih besar daripada terlihat pada sepsis konvensional. Bersama-sama, hal tersebut menyebabkan trombosis mikrovaskular yang meluas pada paru-paru, sesuatu yang disebut difus *pulmonary intravascular coagulopathy* (PIC). Elevasi D-dimer dan FSP pada pasien Covid-19

mencerminkan terjadinya imunotrombosis yang diinduksi oleh PIC.<sup>[2]</sup>

Parameter koagulasi dan Covid-19, *Activated partial thromboplastin time* (aPTT) (normal 23-32 detik), sering terlihat meningkat pada DIC, terutama apabila sudah sangat parah. Sebaliknya pada Covid-19 aPTT lebih sering terlihat normal, dilihat dari rata-rata durasi aPTT pada pasien yang kritis dan non kritis. Oleh karena itu aPTT tidak dapat dijadikan acuan sebagai indikator penyakit Covid-19.<sup>[2]</sup>

*Prothrombin time* (PT) (normal 9,9-12,4 detik), pada DIC terlihat adanya peningkatan, sedangkan pada pasien Covid-19 terlihat normal, akan tetapi pada pasien Covid-19 dengan kondisi yang sudah parah PT terlihat meningkat lebih dari 6 detik, Oleh karena itu, pemeriksaan PT dapat meningkatkan evaluasi klinis dalam memantau perjalanan penyakit, terutama pada kasus yang parah. Perpanjangan progresif PT dianggap sebagai tanda dan prediktor kematian.<sup>[2]</sup>

Fibrinogen (normal, 1,7 - 4 g/L), adalah pemeriksaan khusus untuk mendiagnosis DIC dengan tingkat akurasi 100% tetapi tingkat sensitivitasnya sekitar 22%. Fibrinogen sering terlihat meningkat pada pasien sepsis tetapi bisa terlihat rendah pada pasien DIC. Pada pasien Covid-19 fibrinogen terlihat meningkat dengan tingkat median 4,55 g/L. Namun derajat kenaikan fibrinogen tidak berkorelasi dengan mortalitas, tetapi sangat berkorelasi dengan kadar IL-6. Pemeriksaan Fibrinogen tidak terlalu berguna untuk pemeriksaan awal untuk mendeteksi progresi Covid-19.<sup>[2]</sup>

Trombositopenia umum terjadi pada pasien dengan disfungsi organ dan progresi menuju DIC. Kekurangan jumlah trombosit sangat sensitif sebagai penanda/*marker* pada DIC dan terdapat pada sekitar 97% pasien DIC. Akan tetapi pada Covid-19 jumlah trombosit atau platelet seringkali terlihat normal atau

hanya berkurang sedikit dan trombositopenia hanya terdapat pada sekitar 12-36% pasien dengan sekitar 5% yang berjumlah  $<100 \times 10^9$  /L. Meskipun jarang terjadi, trombositopenia berat berkorelasi dengan perkembangan penyakit karena lebih dari 55% pasien COVID-19 yang fatal memiliki jumlah trombosit  $<100 \times 10^9$  /L. Dalam meta-analisis terhadap 1779 pasien dengan infeksi COVID-19, pasien dengan infeksi COVID-19 yang parah memiliki jumlah trombosit yang lebih rendah sebesar  $31 \times 10^9$  /L dibandingkan dengan mereka yang lebih ringan. Oleh karena itu, trombositopenia yang memburuk sering kali mencerminkan perburukan klinis dan kemungkinan perkembangan DIC, yang merupakan peristiwa pra-terminal pada COVID-19.<sup>[2]</sup> Penyakit COVID-19 yang parah dikaitkan dengan peningkatan aktivasi trombosit serta agregasi trombosit-monosit. Trombosit dari pasien COVID-19 yang sakit parah dapat menginduksi ekspresi TF monosit, yang dapat memperkuat inflamasi dan hiperkoagulasi pada pasien. Respon homeostatik terhadap kebutuhan trombosit meningkatkan produksi trombosit dengan peningkatan *Immature Platelet Fraction* (IPF). Pada sebuah penelitian menunjukkan bahwa pasien Covid-19 dengan trombositopenia secara statistik memiliki *mean platelet volume* (MPV, fL) yang secara signifikan berukuran lebih besar dibandingkan pada pasien Covid yang dengan jumlah trombosit normal. Ukuran trombosit atau platelet yang besar meningkatkan potensi hemostatis dengan mengikat fibrinogen lebih banyak dan memiliki tingkat fosforilasi yang lebih besar setelah stimulasi trombin daripada trombosit yang lebih kecil. Respons kompensasi hemostasis pada Covid-19 tidak sebanding dengan derajat trombositopenia, dengan peningkatan MPV dan IPF pada pasien Covid-19 dengan jumlah trombosit yang

normal.<sup>[17]</sup> Limfosit diketahui menurun pada kasus COVID-19 yang sangat parah. Baik sel CD4- dan CD8-*positive* menurun, dan terdapat korelasi kuat antara jumlah limfosit dan sel-sel CD4-positif. Selain itu, sel CD4-*positive* menunjukkan penurunan produksi IFN- $\gamma$ .<sup>[14]</sup>

*Fibrin split products* (FSP), merupakan grup heterogeneous yang mengukur fibrinolisis dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 67% pada DIC. Biasanya diikuti dengan peningkatan *D-dimer*, yang dianggap marker yang lebih sensitif untuk koagulopati di awal penyakit. FSP biasa terlihat normal pada pasien Covid-19 dan secara meningkat secara signifikan pada kasus yang parah (4  $\mu\text{g/mL}$  untuk yang selamat dan 7,6  $\mu\text{g/mL}$  yang tidak selamat). FSP dianggap prognostik karena peningkatan progresif level FSP berkorelasi terbalik dengan kelangsungan bertahan hidup.<sup>[2]</sup>

D-dimer berguna untuk diagnosis dan prediksi kekambuhan VTE. D-dimer juga merupakan penanda awal DIC yang sensitif tetapi dengan spesifisitas rendah. Pada COVID-19, D-dimer meningkat pada 36% kasus dengan tingkat rata-rata dari 0,9 mg/L. Tingkat D-dimer yang lebih tinggi sering ditemukan pada pasien yang sakit kritis dibandingkan dengan kasus yang lebih ringan (tingkat rata-rata 2,4 vs 0,5 mg/L) dan berkorelasi terbalik dengan kelangsungan hidup. D-dimer sangat prognostik pada COVID-19 dan berkorelasi dengan perjalanan penyakit yang lebih agresif dan juga kematian. D-Dimer mungkin dapat dijadikan sebagai pemeriksaan untuk mengidentifikasi pasien yang berpotensi untuk bisa mendapat manfaat dari terapi antikoagulasi.<sup>[2]</sup> normalnya, peningkatan d-dimer diperkirakan mencerminkan aktivasi koagulasi dan fibrinolisis *in vivo*. Sebaliknya, sebuah laporan telah membahas asal usul d-dimer pada COVID-19. Gagasan makalah itu adalah bahwa peningkatan d-dimer

mencerminkan produk degradasi fibrin yang terakumulasi di alveoli dan parenkim paru sebagai akibat dari cedera paru.<sup>[14]</sup>

COVID-19 menghasilkan semacam DIC yang biasanya ditandai dengan terjadinya hiperkoagulabilitas. Mekanisme patogenetik yang tepat dari DIC terkait COVID-19 tidak jelas, meskipun dorongan inflamasi dan pelepasan sitokin mungkin bertanggung jawab atas gangguan koagulasi yang diamati yang mengarah pada komplikasi tromboemboli. IL-6 dapat merangsang *up-regulation* dari sintesis fibrinogen oleh hati dan virus yang dapat mengikat langsung ke sel-sel endotel menyebabkan kerusakan alveolar.<sup>[18]</sup>

*Viscoelastic tests* (VET) memantau perubahan sifat viskoelastik dari bekuan darah yang terbentuk dan berkembang dari seluruh darah, sebelum dan di luar titik pembekuan; VET sering disebut sebagai tes hemostasis global, meskipun beberapa aspek hemostasis tidak dieksplorasi. Koagulasi terjadi dengan adanya trombosit dan sel darah merah, dan fibrinolisis dapat menyebabkan penurunan kekuatan mekanik bekuan setelah maksimum tercapai, tetapi retraksi bekuan tampaknya juga berperan dalam hal juga. VET didasarkan pada sifat mekanik bekuan, seperti kekuatan mekanik, dan dipengaruhi oleh komposisinya dalam trombosit, fibrin, sel darah merah, dan faktor XIII. VET dapat memberikan informasi mengenai formasi bekuan dan potensi terjadinya hiperfibrinolisis dalam jangka waktu satu jam, pemeriksaan ini dianggap sebagai alat yang mudah digunakan untuk *real time assessment* koagulasi dan fibrinolisis pada darah lengkap dan banyak dipakai untuk manajemen perdarahan pada pasien. Sebaliknya gangguan hemostasis pada Covid-19 merupakan gabungan dari hiperkoagulasi dan gangguan fibrinolisis, berkontribusi dalam resiko terjadinya trombotik. VET memiliki keterbatasan yang sama seperti semua tes laboratorium klinis

yang tersedia pada saat ini, yaitu efek antikoagulan endogen yang dapat diabaikan, tidak adanya endotelium, dan geseran yang sangat rendah dalam sistem tertutup. VET dapat digunakan untuk menilai kadar plasma fibrinogen secara akurat pada pasien Covid-19 yang menerima *direct thrombin inhibitors* (DTI) melalui penilaian amplitudo bekuan dalam *functional fibrinogen assay*. Modifikasi VET (penambahan aktivator plasminogen) untuk mendeteksi, mengukur, dan memantau hipofibrinolisis dalam darah lengkap, mungkin selanjutnya pemeriksaan ini dapat digunakan sebagai revelansi klinis.<sup>[19]</sup>

TPA ROTEM adalah uji viskoelastik darah lengkap, dimana perubahan sifat viskoelastik saat pembentukan bekuan dan fibrinolisis diukur. Durasi maksimal pengujian adalah 2 jam (7200 detik). Parameter tPA ROTEM berikut dianalisis: *clotting time* (CT; normal 33-75 detik), *maximum clot firmness* (MCF; normal 47-68 mm), *lysis onset time* (LOT; normal 1560-2940 detik dari CT sampai penurunan MCF 15%), dan *lysis time* (LT; normal 2100-4620 detik dari CT sampai penurunan MCF 90%). LOT dan LT yang memanjang menunjukkan fenotipe hipofibrinolitik, sedangkan pemendekan LOT dan LT menggambarkan terjadinya hiperfibrinolisis. MCF yang meningkat menandakan terjadinya hiperkoagulasi.<sup>[20]</sup>

Pasien COVID-19 dengan keadaan yang parah, yang sampai membutuhkan peningkatan kebutuhan dukungan pernapasan, memiliki kadar faktor fibrinogen, faktor VIII, dan *von Willebrand factor* (VWF) yang meningkat dan kadar ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin 1 repeats, number 13*) yang menurun, peningkatan *in vivo* aktivasi koagulasi dan fibrinolisis dan peningkatan waktu lisis bekuan *ex vivo*. Dari hasil penelitian Meijenfeldt *et al* didapatkan 30 pasien



yang meninggal di rumah sakit memiliki jumlah trombosit yang rendah, kadar VWF tinggi/ADAMTS13 rendah dan kadar protrombin dan antitrombin plasma yang rendah, yang menunjukkan bahwa mikroangiopati trombotik dengan aktivasi koagulasi lanjutan dan konsumsi faktor koagulasi berkontribusi terhadap perkembangan penyakit COVID-19.<sup>[21]</sup> Ketidakseimbangan antara multimer VWF dengan berat molekul tinggi dan ADAMTS13 dapat menyebabkan keadaan protrombotik dalam kondisi *inflammatory-induced*, seperti yang ditunjukkan pada sepsis dan koagulasi intravaskular diseminata (DIC).<sup>[22]</sup>

*Reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR), dapat mendeteksi virus SARS-CoV-2 RNA di saluran pernapasan bagian atas selama rata-rata 17 hari; namun, deteksi RNA virus tidak selalu sama dengan infeksi, dan kultur virus dari sampel saluran pernapasan bagian atas yang positif PCR jarang positif setelah sembilan hari sakit.<sup>[4]</sup>

## Metode

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah studi *literature review*. Peneliti berperan mencari dan merangkum inti sari serta menganalisis fakta sumber ilmiah dari sumber-sumber literatur yang sesuai kriteria, valid dan akurat. *Literature review* menyajikan ringkasan berupa publikasi paling relevan kemudian membandingkan hasil yang disediakan dalam makalah. Referensi pada penelitian ini didapatkan dengan melakukan *literature searching* dari *database* PubMed dan *Google Scholar* dengan kata kunci 'Hemostasis dan Covid-19'. Hasil yang ditemukan dari *literature searching* kemudian dipilih beberapa artikel sebagai referensi pembuatan *literature review* ini. Pemilihan artikel sumber pustaka dilakukan dengan peninjauan pada judul, abstrak dan hasil yang dibahas membahas

mengenai gangguan hemostasis dan covid-19 dengan beberapa jurnal atau artikel lain yang membahas salah satu dari kata kunci tersebut. Artikel yang dipilih jika memenuhi kriteria inklusi yang mana sesuai dengan topik yang dibahas dan akan masuk ke dalam kriteria eksklusi jika tidak tersedia dalam *full text*.

## Hasil

Hasil yang ditemukan dari *literature searching* didapatkan artikel dan jurnal internasional yang dipublikasikan dalam rentang waktu 2012-2022 adalah berjumlah 1,206 pustaka dari PubMed dan 16,900 pustaka dari *Google Scholar* yang kemudian dipilih 25 sumber pustaka yang digunakan sebagai referensi pembuatan artikel ini dengan tambahan satu buku terbitan Kemenkes Republik Indonesia.

## Pembahasan

Hemostasis adalah proses penghentian perdarahan secara spontan dari pembuluh darah yang mengalami kerusakan.<sup>[1]</sup> Covid-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh SARS-Cov 2, yang merupakan keluarga  $\beta$ -Coronavirus dan secara parsial mirip SARS-CoV dan MERS-Cov coronavirus. Covid-19 berhubungan dengan koagulopati dan dikaitkan dengan tingginya resiko morbiditas dan mortalitas. Covid-19 dan DIC berbeda karena pada Covid-19 tidak mengalami hipofibrinogenemia ataupun trombositopenia dan hanya terjadi peningkatan yang ringan pada PT dan aPTT yang sangat terbalik dengan kondisi DIC.<sup>[23]</sup>

Koagulopati pada Covid-19 disebabkan oleh rangkaian kompleks efek protrombik awal yang mengakibatkan trombotik mikrovaskular dan trombotik makrovaskular. Pada par dapat berkembang menjadi cedera paru akut yang dapat mengancam jiwa, dan berpotensi terjadinya disfungsi multiorgan tergantung pada perjalanan penyakit.

Seperti semua koagulopati infeksi, infeksi yang diinduksi SARS-CoV-2 dikaitkan dengan insiden tinggi komplikasi tromboemboli. respons trombotik setelah infeksi SARS-CoV-2 merusak mikrosirkulasi jaringan yang menyebabkan cedera yang berawal di paru-paru dan dapat menjalar ke organ lain. Respon inflamasi yang terjadi karena kurangnya kekebalan sebelumnya melepaskan beberapa sitokin yang dapat menghasilkan *systemic inflammatory response syndrome*, sering digambarkan sebagai *cytokine storm* pada COVID-19. Sitokin, termasuk *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , interleukin-6, dan interleukin-8.<sup>[24]</sup> Kelainan pada parameter koagulasi telah diamati pada banyak pasien COVID-19, termasuk peningkatan kadar D-dimer, peningkatan konsentrasi fibrinogen dan waktu protrombin yang berkepanjangan (PT), waktu trombotin (TT), dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT). Perubahan ini dapat memprediksi tingkat keparahan dan prognosis COVID-19.<sup>[25]</sup> Dampak infeksi virus ini pada sistem hemostatik sangat luas dan secara langsung dapat mempengaruhi tata laksana dan prognosis pasien. Baik dengan penurunan regulasi ACE-2 saat virus masuk ke sel yang terinfeksi atau hiperinduksi produksi sitokin, sejumlah besar pasien COVID-19 mengembangkan tanda-tanda hiperkoagulabilitas, trombositopenia, dan hiperfibrinolisis. Terbentuknya komplikasi trombotik dan hemoragik akibat infeksi merupakan ciri yang patut diperhatikan untuk perburukan pasien COVID-19.<sup>[10]</sup>

### Simpulan

Covid-19 mempengaruhi hemostasis darah, penurunan regulasi ACE-2 saat virus masuk ke sel yang terinfeksi atau hiperinduksi produksi sitokin, sejumlah besar pasien COVID-19 mengembangkan tanda-tanda hiperkoagulabilitas, trombositopenia, dan hiperfibrinolisis. Terbentuknya komplikasi

trombotik. Untuk melihat terjadinya gangguan hemostasis darah dapat dilakukan pemeriksaan seperti PT, aPTT, TT, fibrinogen, dan D-dimer.

### Daftar Pustaka

- [1] A. Durachim and D. Astuti, Hemostasis, Jakarta: Kementerian kesehatan Republik Indonesia, 2018, pp. 1-239.
- [2] T. Hadid, Z. Kafri and A. Al-Katib, "Coagulation and anticoagulation in COVID-19," *Blood Reviews*, vol. 47, no. 2021, pp. 1-11, 2021.
- [3] A. Kichloo, K. Dettloff, M. Aljadah, M. Albosta, S. Jamal, J. Singh, F. Wani, A. Kumar, S. Vallabhaneni and M. Z. Khan, "COVID-19 and Hypercoagulability: A Review," *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 26, pp. 1-9, 2020.
- [4] M. Cevik, K. Kuppalli, J. Kindrachuk and M. Peiris, "Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2," *BMJ*, vol. 371, pp. 1-6, 2020.
- [5] G. A. Rossi, O. Sacco, E. Mancino, L. Cristiani and F. Midulla, "Differences and similarities between SARS-CoV and SARS-CoV-2: spike receptor-binding domain recognition and host cell infection with support of cellular serine proteases," *Infection*, vol. 48, pp. 665-669, 2020.
- [6] A. Parasher, "COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment," *Postgraduate Medical Journal*, vol. 97, pp. 312-320, 2021.
- [7] M. Makris, "Staying updated on COVID-19: Social media to amplify science in thrombosis and hemostasis," *Research and Practice*

- in Thrombosis and Haemostasis*, vol. 4, no. 5, pp. 722-26, 2020.
- [8] K. Yuki, M. Fujiogi and S. Koutsogiannaki, "COVID-19 pathophysiology: A review," *Clinical Immunology*, vol. 215, no. 2020, pp. 1-7, 2020.
- [9] B. Kantarcioglu, O. Iqbal, J. M. Walenga, B. Lewis, J. Lewis, C. A. Carter, M. Singh, F. Lievano, A. Tafur, E. Ramacciotti, G. T. Gerotziafas, W. Jeske and J. Fareed, "An Update on the Pathogenesis of COVID-19 and the Reportedly Rare Thrombotic Events Following Vaccination," *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 27, pp. 1-14, 2021.
- [10] P. C. Sathler, "Hemostatic abnormalities in COVID-19: A guided review," *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, vol. 92, no. 4, pp. 1-16, 2020.
- [11] B. S. Joly, V. Siguret and A. Veyradier, "Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19," *Intensive Care Medicine*, vol. 46, pp. 1603-6, 2020.
- [12] J. C. Chang, "COVID-19 Sepsis: Pathogenesis and Endothelial Molecular Mechanisms Based on "Two-Path Unifying Theory" of Hemostasis and Endotheliopathy Associated Vascular Microthrombotic Disease, and Proposed Therapeutic Approach with Antimicrothrombotic Therapy," *Vascular Health and Risk Management*, vol. 2021, no. 17, pp. 273-98, 2021.
- [13] M. G. Lazzaroni, S. Piantoni, S. Masneri, E. Garrafa, G. Martini, A. Tincani, L. Andreoli and F. Franceschini, "Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system," *Blood Reviews*, vol. 46, pp. 1-7, 2021.
- [14] H. Asakura and H. Ogawa, "COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation," *International Journal of Hematology*, vol. 113, p. 45-57, 2020.
- [15] J. Thachil, M. Cushman and A. Srivastava, "A proposal for staging COVID-19 coagulopathy," *Research and practice in thrombosis and haemostasis*, vol. 4, no. 5, pp. 731-36, 2020.
- [16] F. Peyvandi, A. Artoni, C. Novembrino, S. Aliberti, M. Panigada, M. Boscarino, R. Gualtierotti, F. Rossi, R. Palla, I. Martinelli, G. Grasselli, F. Blasi and A. Tripodi, "Hemostatic alterations in COVID-19," *Haematologica*, vol. 106, no. 5, pp. 1472-1475, 2020.
- [17] G. D. Wool and J. L. Miller, "The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation," *Pathobiology*, vol. 88, no. 1, p. 15-27, 2020.
- [18] R. Castelli and A. Gidaro, "Abnormal Hemostatic Parameters and Risk of Thromboembolism Among Patients With COVID-19 Infection," *Journal of hematology*, vol. 9, no. 1-2, pp. 1-4, 2020.
- [19] M. Bareille, M. Hardy, J. Douxfils, S. Roullet, D. Lasne, J. H. Levy, A. Stépanian, S. Susen, C. Frère, T. Lecompte and F. Mullier, "Viscoelastometric Testing to Assess Hemostasis of COVID-19: A Systematic Review," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 10, no. 8, pp. 1-56, 2021.
- [20] A.-M. Hulshof, D. C. W. Braeken, C.

- Ghossein-Doha, S. v. Santen, J.-W. E. M. Sels, G. J. A. J. M. Kuiper, I. C. C. v. d. Horst, H. T. Cate, B. C. T. v. Bussel, R. H. Olie and Y. M. C. Henskens, "Hemostasis and fibrinolysis in COVID-19 survivors 6 months after intensive care unit discharge," *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, vol. 5, no. 6, pp. 1-8, 2021.
- [21] F. A. v. Meijerfeldt, S. Havervall, J. Adelmeijer, A. Lundström, A.-S. Rudberg, M. Magnusson, N. Mackman, C. Thalin and T. Lisman, "Prothrombotic changes in patients with COVID-19 are associated with disease severity and mortality," *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, vol. 5, no. 1, pp. 132-141, 2021.
- [22] I. Mancini, L. Baronciani, A. Artoni, P. Colpani, M. Biganzoli, G. Cozzi, C. Novembrino, M. B. Anzoletti, V. D. Zan, M. T. Pagliari, R. Gualtierotti, S. Aliberti, M. Panigada, G. Grasselli, F. Blasi and F. Peyvandi, "The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 19, no. 2, pp. 513-21, 2020.
- [23] M. Aggarwal, J. Dass and M. Mahapatra, "Hemostatic Abnormalities in COVID-19: An Update," *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, vol. 36, no. 4, p. 616–26, 2020.
- [24] J. H. Levy, T. Iba, L. B. Olson, K. M. Corey, K. Ghadimi and J. M. Connors, "COVID-19: Thrombosis, thromboinflammation, and anticoagulation considerations," *International Journal of Laboratory Hematology*, vol. 43, no. Suppl 1, pp. 29-35, 2021.
- [25] M. Ulanowska and B. Olas, "Modulation of Hemostasis in COVID-19; Blood Platelets May Be Important Pieces in the COVID-19 Puzzle," *Pathogens*, vol. 10, no. 3, pp. 1-11, 2021.