

LAPORAN KASUS

KOAGULOPATI PADA PASIEN COVID-19

Annisa Isfandiary* Ismandiya*, Nurita Dian KSS*, Ike Sri Redjeki*

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

ABSTRAK

Patogenesis penyakit COVID-19 masih sangat berkembang dikarenakan penyakit ini masih belum banyak diteliti. Berbagai teori muncul dan yang menjadi sorotan adalah teori inflamasi, koagulopati dan tromboinflamasi.

Kami melaporkan seorang laki-laki berusia 53 tahun dengan diagnosis terkonfirmasi COVID-19 dengan pneumonia berat dan hiperkoagulasi. Pasien dirujuk ke RS Hasan Sadikin dan dirawat di ruang isolasi COVID-19 dengan menggunakan ventilator selama 21 hari. Dari pemeriksaan tromboelastografi didapatkan hiperkoagulabilitas akibat peningkatan aktivitas fibrinogen dan trombosit.

Virus SARS-CoV-2 dapat memasuki host dan menyebabkan kerusakan epitel dan sel endotel bersamaan dengan inflamasi yang terjadi di alveolar yang menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi. Pada kasus COVID-19 yang berat, respon imun ini berlebihan dan biasa disebut dengan badai sitokin dan mempresipitasi systemic inflammatory response syndrome. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya endotelopati dan hiperkoagulopati yang menyebabkan terjadinya makrotrombosis dan mikrotrombosis.

Pada kasus ini ditemukan adanya hiperkoagulabilitas pada tromboelastografi disertai peningkatan D-dimer dan fibrinogen sehingga didiagnosis sebagai hiperkoagulopati. Pasien diberikan heparin dosis terapi. Setelah pemberian heparin, pasien mengalami perbaikan klinis dan laboratorium.

ABSTRACT

The pathogenesis theory of COVID-19 is still developing. While there are a lot of theories coming up, the spotlight mostly reveals on inflammation, coagulopathy, and thrombo-inflammation.

We reported an 53 years-old man arrived at the hospital with confirmed COVID-19, severe pneumonia and hypercoagulability state. Patient was referred to Hasan Sadikin Hospital and treated at COVID-19 isolation room, with the use of ventilator for 21 days. Further laboratory test found thromboelastograph hypercoagulation from elevating level of fibrinogen and thrombocyte.

SARS-CoV-2 enter host cells and cause a disruption of both epithelial and endothelial cells together with an alveolar inflammatory cell infiltrate leading to high levels of early response-proinflammatory cytokines. In severe COVID-19 patients, this immune response is excessive and thus described as a systemic "cytokine storm". It is responsible for endotheliopathy and hypercoagulability state, leading to both systemic and macrothrombosis and microthrombosis.

In this case we found hypercoagulation in thromboelastograph with increased D-dimer and fibrinogen, so that the patient was diagnosed with hypercoagulopathy. Patient was given therapy of heparin. After heparin therapy patient had an improvement of clinical symptoms and laboratory result.

PENDAHULUAN

Severe Acute Respiratory Syndrome yang disebabkan oleh virus corona 2 (SARS-CoV-2) yang sekarang diklasifikasikan sebagai penyakit virus corona 2019 (COVID-19) pertama kali diidentifikasi bulan Desember tahun 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina dan sekarang sudah menyebar ke berbagai benua di dunia.¹ Sekitar 5-10% pasien COVID-19 dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) dan membutuhkan bantuan ventilator dikarenakan progresivitas penyakitnya menjadi pneumonia berat, termasuk kerusakan parenkim paru, kerusakan alveoli, dan terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).²

SARS-Cov-2 menyebabkan terjadinya *cytokine storm* yang akhirnya mengaktifasi *cascade* koagulasi dan menyebabkan fenomena thrombosis. Hal tersebut sama dengan apa yang terjadi pada pasien sepsis. Pada kondisi ini terjadi deposisi klot intravaskular luas menyebabkan tidak adekuatnya suplai darah ke beberapa organ sehingga menyebabkan kegagalan organ.³

Pada saat ini, COVID-19 banyak dihubungkan dengan abnormalitas koagulasi yang ditandai dengan peningkatan faktor prokoagulan. Peningkatan D-dimer banyak diasosiasikan dengan peningkatan mortalitas dari pasien dengan COVID-19.^{3,4}

Pada pasien COVID-19 berat terjadi hipoksia dan inflamasi yang berlebihan disertai manifestasi thrombosis. COVID-19 bisa menyebabkan pulmonary thrombosis, *Deep Vein Thrombosis* (DVT), stroke iskemik atau bahkan thrombosis mikrovascular yang menyebabkan kegagalan multiorgan.⁵

Menurut publikasi dari Klok, et al, insidensi *venous thromboembolic events* (VTE) pada pasien kritis sebesar 27%. Ciu, et al melaporkan data yang tidak jauh berbeda di Cina.⁶

Hiperkoagulasi pada pasien COVID-19 dapat mengakibatkan terjadinya makrotrombosis dan mikrotrombosis dimana terdapat perbedaan dalam penanganannya. Karena itu, klinisi harus dapat membedakannya dan dapat mengatasi masalah tersebut.

LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki berusia 53 tahun datang ke rumah sakit terkonfirmasi COVID-19 dengan pneumonia berat dan hiperkoagulasi. Dari anamnesis didapatkan pasien merasakan sesak napas dirasakan sejak 9 hari sebelum masuk rumah sakit yang dirasakan semakin memberat. Keluhan didahului oleh batuk sejak 10 hari SMRS, dan panas badan 14 hari sebelum masuk rumah sakit. Didapatkan hasil swab positif COVID-19. Pasien memiliki riwayat hipertensi 10 tahun, tidak rutin minum obat. Kemudian pasien dirujuk ke RS Hasan Sadikin dari RS Mitra Kasih dan dirawat di ruang isolasi COVID dengan menggunakan ventilator selama 17 hari, selanjutnya pasien pindah ke ICU biasa karena hasil swab ke 4 dan ke 5 negatif dan dirawat selama 8 hari.

Di ruang gawat darurat dilakukan tindakan intubasi dikarenakan hasil pemeriksaan klinis dan analisis gas darah didapatkan pasien mengalami hipoksia dengan frekuensi nafas 40x/menit dan PO₂ 57. Setelah diintubasi dan dihubungkan dengan ventilator, pasien dirawat di ruang isolasi ICU COVID-19.

Pada hari pertama perawatan di ruang isolasi ICU COVID-19, pasien disedasi dengan midazolam dan diberikan relaksan dengan rocuronium. Pasien terhubung dengan ventilator mode *Pressure Control Ventilation* dengan frekuensi 20, P inspirasi 18, PEEP 8, FiO₂ 65%, I:E rasio 1: 2,5, TV 400 ml. SpO₂ terbaca 95%, tekanan darah 96/64 mmHg, nadi 89x/mnt, suhu 36,8 C, *urine output* 0,9 cc/kgBB/jam. Hasil laboratorium Hb 14,4 Ht 45,2 Leu 17.930 Tr 323.000, Na 140 K : 6,1 Cl 109 Ca : 4,60, dengan hasil analisis gas darah pH 7.321 pCO₂ 38,7 pO₂ 108,6 HCO₃ 20,2 BE -4,7 SatO₂ 94,4. Dilakukan koreksi elektrolit dan diperiksa ulang laboratorium Na 139, K 4,8, Cl 122, Ca 5,02, Mg 2,6. Analisis gas darah mengalami perbaikan dengan pH 7.306 pCO₂ 36,9 pO₂ 158,9 HCO₃ 18,6 BE -6,5 SatO₂ 99,6.

Terapi yang diberikan adalah heparin profilaksis 2x5000 iu subkutan, morfin 10 mcg/jam, omeprazole 40 mg/12 jam, antibiotik ceftriaxone 1gr/12 jam dan

levofloxacin 750 mg/24 jam, N-acetylsistein 200 mg/8 jam dengan hasil foto rontgen pneumonia bilateral dan kardiomegali ringan. Pasien diberikan tambahan terapi chloroquin 2x500 mg/NGT, Arbidol 3x1 tab/NGT pada hari ke dua perawatan dan dilakukan swab COVID-19 hasilnya positif kemudian pasien mendapatkan plasma konvalesen 200ml habis dalam 3 jam pada hari ke-4 perawatan.

Pada hari ke 5 perawatan pasien mengalami desaturasi SpO₂ 88%. FiO₂ dinaikkan dari 50% menjadi 80%. Hasil tromboelastografi didapatkan hiperkoagulabilitas akibat peningkatan fibrinogen dan trombosit dan hasil lab didapatkan D-dimer 2.02, Fibrinogen >900, Pt 13.2, APTT 37.7, INR 0.87 Akhirnya heparin yang awalnya sebagai trombofilaksis menjadi dosis terapeutik dengan dosis 10 iu/kgBB/jam. Setelah pemberian heparin selama 10 jam didapatkan penurunan D-dimer menjadi 1.87 tetapi Fibrinogen tetap tidak berubah.

Pada hari ke-7 perawatan didapatkan peningkatan D-Dimer menjadi 3,38 dan peningkatan PCO₂ 65,5. Heparin dinaikkan dosisnya menjadi 12 iu/kgBB/jam.

Pada hari ke-8 terjadi penurunan D-dimer menjadi 1,99 tetapi fibrinogen masih >900 dan PCO₂ 73,5. PT 13,4 INR 0,89 aPtt 44,70 dengan analisis gas darah, pH 7,294 pCO₂ 73,5 pO₂ 112,7 HCO₃ 36 BE 7,3 SatO₂ 97,7. Pada hari ke-8 ini terdapat retensi kemerahan pada NGT pasien sehingga pasien dipuaskan dan heparin dihentikan. Mode ventilator masih sama dengan PCV f 20 Pins 18 PEEP 12, FiO₂ 70% I : E 1 : 2 PPeak 31, TV 360-380 mL, SpO₂ 97-98%, dilakukan swab COVID-19 kedua yang hasilnya positif.

Pada hari ke 9 mode ventilator diubah menjadi P-SIMV dengan frekuensi 14x/menit, PInsp 14 PS 14 PEEP 12 FiO₂ 65% didapatkan Vte 400-430 SpO₂ 97% didapatkan analisis gas darah pascaperubahan ventilator menjadi pH 7,484 pCO₂ 46,0 pO₂ 150,5 HCO₃ 34,9 BE 10,7 SatO₂ 99,6 (p/f ratio 215). Akan tetapi dikarenakan Hb 10,8 Ht 33,9 L 9430 Tr 440.000 pT 11 INR 0,98 aPTT 29,8, Fib 878, D-Dimer 3,81 dan dari NGT sudah tidak ada retensi kemerahan heparin diberikan kembali 10 iu/kgBB/jam dan nutrisi pasien masuk kembali.

Pada hari ke-11 ada peningkatan D-Dimer menjadi 3,02 sehingga heparin dinaikkan dosisnya menjadi 16 iu/kgBB/jam. Karena pasien gelisah, sedasi diganti dengan dexmedetomidine 1 mcg/kgbb/jam dan analgetik morfin dihentikan. Dilakukan swab COVID-19 ketiga yang hasilnya masih positif.

Pada hari ke 14 dengan mode ventilator P-SIMV frek 10 Pins 20 PS 18 PEEP 8 FiO₂ 55% Vte pasien hanya tercapai 250-290 ml dengan SpO₂ 96% dan dari analisis gas darah didapatkan pH 7,295 pCO₂ 69,3 pO₂ 90 HCO₃ 34 tCO₂ 36,1 Be 6,3 SatO₂ 95,4. *Urine output* pasien menjadi banyak 2,3cc/kgbb/jam.

Pada hari ke-15 mode ventilator diubah kembali setelah pasien dilakukan intubasi ulang menjadi PCV frek 20 Pins 19 PEEP 10 FiO₂ 90% I_E ratio 1:3, TV 260-300 mL, MV 5,4-6 L, SpO₂ 96%. Dan didapatkan hasil laboratorium Hb 10,6 Ht 34,6 Leu 13.890 Tr 448.000, GDS 155 Alb 2,04 Laktat 0,7 Ur 37,0 Cr 1,02 Na 140 K 5,1 Cl 100 Ca 4,73 Mg 2,1 dengan analisis gas darah pH 7,136 pCO₂ 105,2 pO₂ 89,0 HCO₃ 35,8 BE 4,0, SatO₂ 92,1 (P/F ratio 184,2), Swab COVID-19 kelima negatif.

Kultur sputum (hari ke-11) *Carbapenem-resistance, Pseudomonas aeruginosa* (Sensitif: Amikasin) antibiotik diganti menjadi amikasin 1x1 gr iv. Kultur darah (hari ke-11) tidak ada pertumbuhan mikroorganisme. Pada saat ini heparin di berikan 19 iu/kgBB/jam.

Hari ke-16 mode ventilator masih dipertahankan dan dilakukan swab ke-6 yang hasilnya negatif COVID-19. pH 7,092 pCO₂ 138,6 pO₂ 146,7 HCO₃ 42,6 BE 9,2 SaO₂ 97,7, PCO₂ masih belum mengalami perbaikan.

Pada hari ke 18 dilakukan pemeriksaan tromboelastografi kembali dengan hasil gambaran TEG menunjukkan kecenderungan hiperkoagulasi karena peningkatan aktivitas trombosit, hasil laboratorium Hb 8,8 Ht 29,9 Leu 17.960 Tr 416.000, PT 10,80 INR 0,96 APTT 27,10, Na 136 K 6,9 Cl 104 Ca 4,87 Mg 3,2 Ur 185,1 Cr 2,85 GDS 132 dengan analisis gas darah pH 7.100 pCO₂ 120 pO₂ 122,3 HCO₃ 37, BE 5,8 SatO₂ 96, (p/f rasio 152). Karena didapatkan retensi NGT dan melena akhirnya heparin dihentikan. Pasien dipuaskan dan diberikan tranfusi PRC 200 ml.

Hari ke-19 hasil laboratorium Hb 8,1 Ht 27,6 Leu 15.490 Tr 386.000, PT 12,10 INR 1,08 aPTT 54,8, Fibrinogen 532,9 D-dimer 1,10, GDS 98 Alb 1,79 Laktat 0,9, Ur 103,0 Cr 1,59 Na 138 K 4,7 Cl 107 Ca 5,86 Mg 2,2 dan analisis gas darah pH 7,272 pCO₂ 67,9 pO₂ 175,6 HCO₃ 31,7 BE 4,9 SatO₂ 98,6 (P/F ratio 219,5), heparin masih di stop karena masih ada retensi kemerahan dari NGT dan melena.

Hari ke-20, Hb 7,9 Ht 26,2 Leu 12.850 Tr 364.000, PT 11,4 INR 1,02 APTT 24,0, GDS 136 Alb 1,87 Laktat 0,4, Ur 181,5 cr 2,29 Na 140 K 5,6 Cl 108 Ca 5,26 dengan analisis gas darah, pH 7,334 pCO₂ 50,4 pO₂ 174,4 HCO₃ 27,1 BE 1,6 SaO₂ 99,4 (P/F ratio 218), heparin masuk kembali 15 iu/kgBB/jam dan pasien dilakukan hemodialisa selama 6 jam disertai tranfusi PRC, saat hemodialisa hemodinamik stabil. Kemudian pasien dipindahkan ke ICU umum

Hari ke-3 di ICU umum pasien mengalami penurunan tanda vital, asidosis respiratorik dan hiperkalemia. Hb 8,5 Ht 29,7 Leu 22.060 Tr 472.000 GDS, Na 140 K 6,8 Cl 108 Cal 4,83 Mg 2,6 dengan analisis gas darah pH 6,970 pCO₂ 131,5 pO₂ 84 HCO₃ 30,5 BE -2,7 SpO₂ 85,8. Pasien diberikan *support* noradrenalin 1 mcg/kgbb/menit. Rencana dilakukan hemodialisis tetapi ditunda karena hemodinamik tidak stabil.

Hari ke 4 di ICU sehari sebelum pasien meninggal kondisi cenderung menurun dengan saturasi berkisar 88-92% disertai hipotensi dengan parameter analisis gas darah asidosis berat pH 6,9-7,0 dan PCO₂ tinggi >100 dan juga tidal volume pasien hanya tercapai kurang dari <300ml. Mode ventilator sudah dinaikan baik pressure dan PEEP. Urine pada pasien juga tidak keluar.

Ventilator terakhir pasien dengan dengan PCV Pinsp 22 mmHg, PEEP 12, FiO₂ 100%, RR 26x tapi tetap tidak mencapai volume tidal dan target saturasi. Akhirnya pasien meninggal pada hari perawatan ke 25 dengan hasil laboratorium terakhir Hb 7,7, Ht 26,8, Leukosit 16.000, trombosit 385.000, ureum 202,2, kreatinin 5,45, Na 138, K 7,6, Cl 108, Ca 4,38, Mg 3,6 dengan analisis gas darah Ph 7,094, PCO₂ 91,2, PO₂ 103,7, HCO₃ 27,1, BE - 2,2 SpO₂ 92,1.

DISKUSI

Pada tanggal 8 Desember 2019 muncul suatu jenis pneumonia baru yang kemudian menyebar ke seluruh dunia. Pneumonia ini kemudian dikenal sebagai *corona virus disease* 2019 (COVID-19) yang masuk ke Indonesia dan diumumkan secara resmi oleh Presiden RI pada tanggal 2 Maret 2020. Kemudian diketahui bahwa COVID-19 ini disebabkan oleh virus baru dari golongan virus corona (2019-nCoV). Virus corona adalah kelompok virus yang dapat menyebabkan penyakit dari gejala ringan sampai berat hingga kematian. Diketahui dua jenis virus corona yang dapat menyebabkan gejala klinis yang berat yaitu *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). COVID-19 seringkali berkembang menjadi sebuah pneumonia berat dan menempatkan penderita pada keadaan kritis.^{1,2,7,8}

Diagnosis COVID-19 selama ini dilakukan dengan menggunakan *real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (rRT-PCR). Menurut laporan dari komite bersama WHO China, idealnya deteksi dini dilakukan dengan pemeriksaan rRT-PCR pada seluruh penderita penyakit seperti influenza dan seluruh penderita infeksi pernafasan akut yang berat. Kemudian klinisi mulai mencoba mengevaluasi kondisi klinis untuk memandu diagnosis dengan menggunakan hasil *Computed Tomography* (CT) scan thoraks. Metode lain yang diperkenalkan untuk deteksi dini adalah penggunaan *early warning score* (EWS) yang dikembangkan di Universitas Zhejiang. EWS ini menggunakan beberapa parameter yang cukup sering ditemukan pada penderita COVID-19, yaitu adanya tanda pneumonia pada CT Scan, adanya riwayat kontak dengan pasien positif COVID-19, adanya demam, suhu maksimum >37,8C sejak gejala dimulai, jenis kelamin laki-laki, usia >40 tahun, adanya beberapa gejala gangguan pernafasan dan rasio neutrofil-limfosit.^{9,10,11,12}

Pada anamnesis didapatkan pasien merasakan sesak napas dirasakan sejak 9 hari sebelum masuk rumah sakit yang dirasakan semakin memberat. Keluhan didahului oleh batuk sejak 10 hari SMRS dan demam 14 hari sebelum masuk rumah sakit.

Didapatkan hasil swab positif COVID-19 dan gambaran rontgen paru pneumonia bilateral.

Diagnosis pneumonia komunitas ditegakkan jika foto toraks didapatkan infiltrat/*air bronchogram* ditambah dengan beberapa gejala yakni gejala batuk, perubahan karakteristik sputum, suhu tubuh $\geq 38^{\circ}\text{C}$, sesak, nyeri dada, tanda konsolidasi dan ronki, dan Leukosit $> 10,000/\mu\text{L}$ atau $< 4,500/\mu\text{L}$.^{13,14}

Indikasi untuk rawat ruang intensif pada pneumonia dapat berdasarkan CURB-65, *Pneumonia Severity Index*, atau kriteria dari IDSA/ATS :

- CURB 65 nilai >3 (tabel 1). atau
- *Pneumonia Severity Index* (tabel 2)
- kriteria *severe community acquired pneumonia*

dari IDSA/ATS

Pada pasien ini didapat keluhan utama sesak nafas berat dengan laju nafas lebih dari 40x/menit disertai dengan leukositosis dan pO_2 57,7 dengan laktat 3 sesuai dengan indikasi rawat ruang intensif

Belakangan diketahui, tingkat keparahan dari penyakit ternyata dapat dihubungkan dengan perubahan beberapa marker koagulasi seperti peningkatan prothrombin time, peningkatan fibrinogen, penurunan angka trombosit, dan lebih utama lagi peningkatan D Dimer.^{3,25} Tingginya angka D-Dimer dan adanya perubahan dari marker koagulasi lainnya dapat dihubungkan dengan tingkat keparahan dari gagal nafas dan tingginya angka kematian pada pasien dengan COVID-19.^{3,25}

Pada kasus ini ditemukan adanya hiperkoagulabilitas pada tromboelastografi disertai peningkatan dari D dimer dan Fibrinogen, oleh karenanya didiagnosis sebagai hiperkoagulopati.

SARS-CoV-2 atau COVID-19 dapat memasuki host dan berikatan dengan *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang banyak diekspresikan di alveolar paru, sel epitel, miosit jantung, endothelium pembuluh darah, dan beberapa sel lainnya. COVID-19 menyebabkan kerusakan dari epithelial dan endothelial sel bersamaan dengan inflamasi yang terjadi di alveolar yang menyebabkan peningkatan sitokin proinflamatori (IL-1 β , IL2, IL-6 dan TNF α). Pada kasus COVID-19 yang berat respon imun ini berlebihan dan biasa disebut dengan badai sitokin dan menyebabkan *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Hal tersebut

bertanggung jawab atas terjadinya endoteliopati dan hiperkoagulopati yang menyebabkan aktivasi dari sel endothelial, trombosit, leukosit dan monosit yang menyebabkan peningkatan *ultra large von Willebrand factors multimers* (ULVWF) dan *tissue factor* (TF), peningkatan fibrinogen dan factor VIII, peningkatan thrombin, peningkatan D-Dimer dan deposisi fibrin yang pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya makrotrombosis dan mikrotrombosis seperti diperlihatkan pada gambar 1.^{16,17}

Berdasarkan data yang sudah ada, penyakit komorbid hipertensi dan diabetes melitus, jenis kelamin laki-laki, dan perokok aktif merupakan faktor risiko dari infeksi SARS-CoV-2. Distribusi jenis kelamin yang lebih banyak pada laki-laki diduga terkait dengan prevalensi perokok aktif yang lebih tinggi. Pada perokok, hipertensi, dan diabetes melitus, diduga ada peningkatan ekspresi reseptor ACE2.^{18,19}

Pada pasien ini didapatkan perubahan dari marker koagulasi yang sesuai dengan patofisiologi di atas. Heparin yang awalnya sebagai trombo profilaksis akhirnya diubah menjadi terapi untuk hiperkoagulan dengan dosis 10-19 iu/kgbb/jam.

Pada pasien COVID-19 dengan pneumonia berat penggunaan heparin dengan dosis terapeutik juga sebaiknya menggunakan parameter laboratorium dengan target APTT yang dapat memonitoring keadaan koagulasi pasien, sehingga pemberian heparin dapat disesuaikan dengan kondisi pasien.

Selain terapi antikoagulan, pada pasien COVID-19 juga diberikan terapi lain walaupun belum ada obat yang terbukti meyakinkan efektif melalui uji klinis, China telah membuat rekomendasi obat untuk penanganan COVID-19 dan pemberian tidak lebih dari 10 hari. Rincian dosis dan administrasi sebagai berikut:²¹

- IFN-alfa, 5 juta unit atau dosis ekuivalen, 2 kali/hari secara inhalasi;
- LPV/r, 200 mg/50 mg/kapsul, 2 kali 2 kapsul/hari per oral;
- RBV 500 mg, 2-3 kali 500 mg/hari intravena dan dikombinasikan dengan IFN-alfa atau LPV/r;
- Klorokuin fosfat 500 mg (300 mg jika klorokuin), 2 kali / hari per oral;

- Arbidol (umifenovir), 200 mg setiap minum, 3 kali/hari per oral.

Pada pasien ini diberikan klorokuin 2x 500 mg via NGT dan arbidol 3x200mg tab via NGT. Klorokuin, obat antimalaria dan autoimun, diketahui dapat menghambat infeksi virus dengan meningkatkan pH endosomal dan berinteraksi dengan reseptor SARS-CoV. Efektivitas obat ini semakin baik karena memiliki aktivitas immunomodulator yang memperkuat efek antivirus. Selain itu, klorokuin didistribusi secara baik di dalam tubuh, termasuk paru. Arbidol atau umivenofir adalah obat antivirus yang merupakan terapi rutin pada kasus influenza yang telah diketahui kemampuan inhibisinya pada SARS-CoV-2 berdasarkan penelitian in vitro.²²

Pada pasien ini juga dilakukan terapi plasma konvalesens, Plasma dari pasien yang telah sembuh COVID-19 diduga memiliki efek terapeutik karena memiliki antibody terhadap SARS-CoV-2. Shen C, dkk. melaporkan lima serial kasus pasien COVID-19 kritis yang mendapatkan terapi plasma ini. Seluruh pasien mengalami perbaikan klinis, tiga diantaranya telah dipulangkan. Walaupun studi masih skala kecil dan tanpa control, plasma konvalesen telah disetujui FDA untuk terapi COVID-19 yang kritis. Donor plasma harus sudah bebas gejala selama 14 hari, negatif pada tes deteksi SARS-CoV-2, dan tidak ada kontraindikasi donor darah.²³

KESIMPULAN

Pada kasus ini ditemukan adanya hiperkoagulabilitas pada tromboelastografi disertai peningkatan D-dimer dan fibrinogen sehingga didiagnosis sebagai hiperkoagulopati. Pasien diberikan heparin dosis terapi. Setelah pemberian heparin, pasien mengalami perbaikan klinis dan laboratorium.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395:470–3.
2. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.1585 [published Online First: 2020/02/08]
4. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *JThromb Haemost* 2020 doi: 10.1111/jth.14817 [published Online First: 2020/03/29]
5. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L et al (2020) Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 191:9–14
6. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. COVID-19. 2020 [cited 2020 Apr 5].
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;2019–20
9. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol*. Elsevier Inc; 2020;17(4):447–51.
10. NHC. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. *Natl Heal Comm State Adm Tradit Chinese Med*. 2020;1–17.
11. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;1–7.
12. Song C-Y, Xu J, He J-Q, Lu Y-Q. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. *medRxiv*. 2020;1–22
13. Pangalila FJV. Pedoman antibiotik dalam ruang rawat intensif, Pangalila FJV, Albandjar CA, Sukesih L, Enty, editor. PERDICI: Jakarta; 2019

14. Metlay J P, Waterer G W, Long A C, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia: An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45–e67. Oct 1, 2019
15. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.
16. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
17. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H (2020) The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
18. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020; published online March 11. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X
19. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020; published online March 11. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
20. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001;119(1 suppl):64S–94S.
21. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60.
22. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71.
23. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020; published online March 27. DOI: 10.1001/jama.2020.4783

Tabel 1. CURB-65

FAKTOR KLINIS	NILAI
Confusion (gelisah)	1
Urea > 7 mmol/l (≈ 146 mg/dl)	1
Respiration rate (frekwensi napas) > 30 / menit	1
Blood pressure (tekanan darah) - sistolik < 90 mmHg atau diastolik < 60 mmHg	1
Age (usia) > 65 years	1

0-1 Mortalitas rendah (1 – 5 %) rawat jalan	2 Mortalitas sedang (9.2 %) rawat rumah sakit	>3 Mortalitas tinggi (22 %) rawat ICU
--	--	--

Sumber: Pangalila FJV. Pedoman antibiotik dalam ruang rawat intensif, Pangalila FJV, Albandjar CA, Sukesih L, Enty, editor. PERDICI: Jakarta; 2019

Tabel 2. Pneumonia Severity Index

Skor	Kelas Risiko	Angka Mortalitas	Perawatan
≤ 70	Risiko Rendah	0.6%	Rawat jalan
71 - 90	Risiko Rendah	2.8%	Rawat jalan atau rawat inap untuk observasi
91 - 130	Risiko Sedang	8.2%	Rawat Inap
> 130	Risiko Berat	29.2%	Rawat Intensif

Karakteristik	Skor
Umur	
Laki	Umur (tahun)
Perempuan	Umur (tahun) -10
Penghuni panti jompo	+10
Penyakit komorbid	
Keganasan	+30
Penyakit Hati	+20
Gagal Jantung kongestif	+10
Penyakit serebrovaskular	+10
Penyakit Ginjal	+10
Pemeriksaan Fisik	
Gangguan kesadaran	+20
Laju Napas ≥	+20
Tekanan darah sistolik < 90 mmhg	+20
Suhu tubuh < 35oC atau > 40oC	+15
Laju nadi > 125x/menit	+10
Pemeriksaan Laboratorium	
pH arterial < 7.35	+30
Blood urea nitrogen > 30mg/dL	+20
Natrium < 130 mmol/L	+20
Gula Darah ≥ 250 mg/dL	+10
Hemotokrit < 30%	+10
PaO ₂ < 60 mmHg	+10
Pemeriksaan radiologi	
Efusi Pleura	+10

Sumber: Pangalila FJV. Pedoman antibiotik dalam ruang rawat intensif, Pangalila FJV, Albandjar CA, Sukesih L, Enty, editor. PERDICI: Jakarta; 2019

Tabel 3. Definisi *Severe Community Acquired Pneumonia*

Table 1. 2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Criteria for Defining Severe Community-acquired Pneumonia

Validated definition includes either one major criterion or three or more minor criteria

Minor criteria

Respiratory rate ≥ 30 breaths/min
 Pa_{O_2}/Fi_{O_2} ratio ≤ 250
 Multilobar infiltrates
 Confusion/disorientation
 Uremia (blood urea nitrogen level ≥ 20 mg/dl)
 Leukopenia* (white blood cell count $< 4,000$ cells/ μ l)
 Thrombocytopenia (platelet count $< 100,000/\mu$ l)
 Hypothermia (core temperature $< 36^\circ\text{C}$)
 Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation

Major criteria

Septic shock with need for vasopressors
 Respiratory failure requiring mechanical ventilation

*Due to infection alone (i.e., not chemotherapy induced).

Sumber: Metlay J P, Waterer G W, Long A C, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America *Am J Respir Crit Care Med* Vol 200, Iss 7, pp e45–e67, Oct 1, 2019.

Tabel 4 penggunaan heparin²⁰

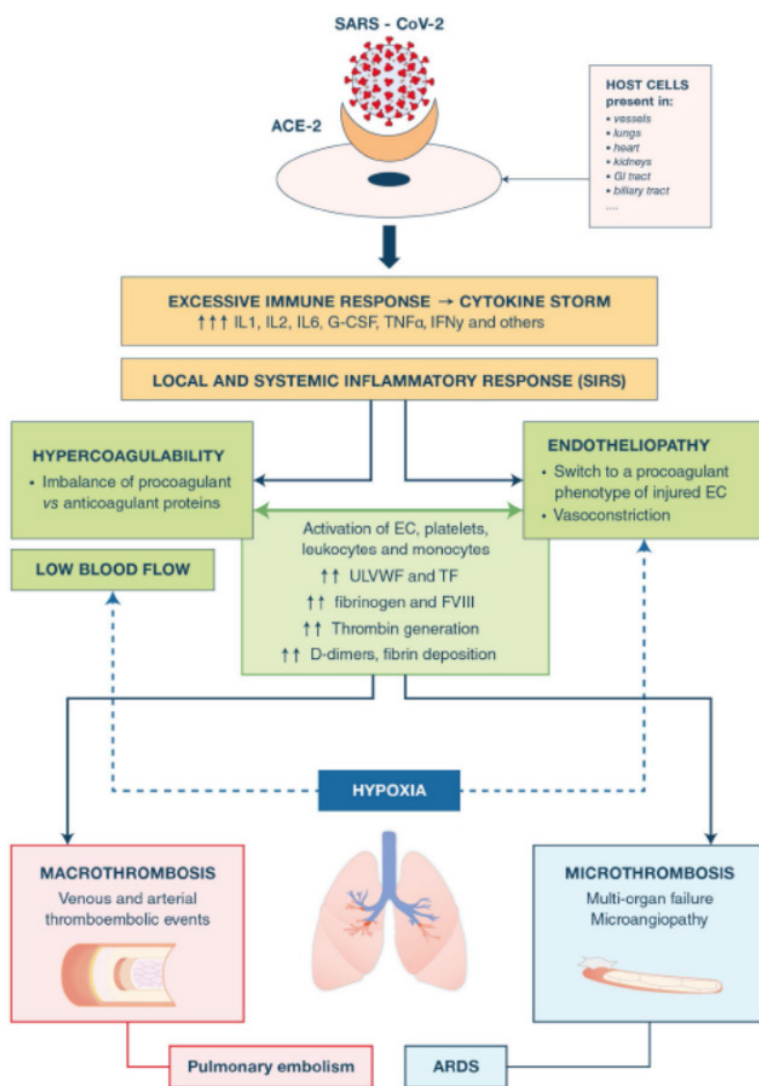
Condition	Recommended Heparin Regimen
Venous thromboembolism	
Prophylaxis of DVT and PE	5000 U SC every 8 or 12 hours or adjusted low-dose heparin*
Treatment of DVT	5000 U IV bolus followed by 32 000 U per 24 hours by IV infusion or 35 000 to 40 000 U per 24 hours SC, adjusted to maintain aPTT* in the therapeutic range
Coronary heart disease	
Unstable angina or acute MI without thrombolytic therapy	5000 U IV bolus followed by 32 000 U per 24 hour IV infusion adjusted to maintain aPTT in the therapeutic range
Acute MI after thrombolytic therapy†	5000 U IV bolus followed by 24 000 U per 24 hours adjusted to maintain aPTT in the therapeutic range

*aPTT varies in responsiveness to heparin.

†The role of heparin is unproven.

Reprinted with permission from Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001;119(1 suppl):64S–94S.

Gambar 1 Patofisiologi Hiperkoagulasi COVID-19



Sumber : Berangere S, Sigure V, Veyradier A, Understanding pathofisilogi of hemostasis disorder in critically ill patient with COVID-19, intensive care med 2020, <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>