

Kelainan Hemostasis pada pasien Covid-19

Hartono Kahar, Nabil Salim

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

hartonokl@gmail.com

Abstract

Coagulopathy in SARS-CoV-2 (Covid-19) patients is an emerge situation to treat because it increases morbidity and mortality. Increased levels of tPA indicate spontaneous fibrinolysis as well as a significant increase in Fibrin / Fibrinogen degradation product (FDP) and D-dimer in Covid-19 patients. The invasion of the Covid-19 virus into the endothelial blood vessels causes endothelial cell dysfunction, a decrease in the fibrinolytic function of the cells, which predisposes to thrombus formation. In severe cases, IL-6 which is also released due to endothelial damage predisposes to Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC) and Disseminated Intravascular Coagulation (DIC).

Keywords: SARS-CoV-2 (Covid-19), Coagulopathy, SIC, DIC.

Abstrak

Koagulopati pada pasien SARS-CoV-2 (Covid-19) merupakan keadaan emergensi untuk diatasi karena meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Peningkatan kadar tPA menunjukkan terjadi fibrinolisis spontan serta peningkatan Fibrin/ Fibrinogen degradation product (FDP) dan D-dimer tinggi secara bermakna pada pasien Covid-19. Invasi virus Covid-19 ke endotel pembuluh darah menyebabkan disfungsi sel endotelial terjadi penurunan fungsi fibrinolitik dari sel yang merupakan predisposisi terbentuknya trombus. Pada kasus berat, IL-6 yang juga dikeluarkan akibat kerusakan endotel merupakan predisposisi terjadi *Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC)* dan *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)*.

Kata kunci: SARS-CoV-2 (Covid-19), Koagulopati, SIC, DIC

Pendahuluan

Kasus koagulopati pada pasien Covid-19 berat merupakan yang emergensi untuk diatasi karena memicu morbiditas dan mortalitas. Telah dilaporkan insiden *Venous Thromboembolism* (VTE) pada pasien Covid-19 rawat hari ke 7 sebesar 20% dan meningkat menjadi 42% pada hari ke 21(1).

Abdulgader *et al* (2020)(2) menyimpulkan dari penelitian, kasus VTE pada pasien Covid-19 yang dirawat di ICU menunjukkan peningkatan kadar D-dimer secara bermakna, sehingga merekomendasikan pemberian terapi profilaksis antikoagulan. Peningkatan kadar D-dimer ini menunjukkan terjadi hiperfibrinolisis yang dimediasi plasmin, tetapi hal menarik tidak sesuai dengan gambaran pada *Thromboelastography* (TEG) yang menunjukkan terjadi *fibrinolysis Shutdown* (1).

Penelitian yang dilakukan Umemura *et al* (2020)(3) menunjukkan pada pasien Covid-19 pneumonia berat menunjukkan terjadi hiperkoagulasi sistemik yang menekan fibrinolisis, juga terjadi disfungsi endotelial yang mendorong kuat terjadi DIC terbentuk trombus lokal sebagai pemicu koagulopati pada pasien pneumonia karena Covid-19.

Insiden terjadi VTE pada pasien covid-19 yang dirawat di ICU bervariasi mulai 6,6% - 69% dengan mortalitas rate 10%-26%. *Pulmonary Embolism* (PE) dilaporkan dengan insiden 5%-15% dengan risiko emboli pulmonal pasca prosedur pembedahan dengan teknik yang berbeda (2).

Mekanisme Hemostasis

Pembuluh darah yang mengalami perlukaan akan terjadi mekanisme penghentian perdarahan secara fisiologis yang dikenal sebagai hemostasis. Selain menghentikan perdarahan, hemostasis merupakan mekanisme sistem yang mempertahankan darah dalam keadaan tetap cair agar aliran darah tetap stabil (4).

Hemostasis terjadi dua bentuk yakni hemostasis primer dan hemostasis sekunder. Hemostasis primer melibatkan sistem vaskuler dengan berkontraksi untuk mengurangi keluarnya darah dan trombosit melakukan memobilisasi, agregasi dan melekatkan ke sub-endotel yang luka. Trombosit beradesi dengan bantuan faktor von-Willebrand dan reseptor trombosit IIB/IIIA dan IB/IX. Adenosin diphosphate (ADP) yang dilepas dari granulnya membantu terbentuknya sumbatan primer. Bersamaan dengan hemostasis primer, hemostasis sekunder diaktifkan yang melibatkan faktor koagulasi kedaerah pembuluh darah yang terluka (4).

Aktivitas faktor prokoagulan melalui tiga jalur klasik yakni jalur ekstrinsik, ekstrinsik dan jalur umum (Wolberg, 2012). Proses koagulasi dimulai dari jalur ekstrinsik setelah

teraktivasi oleh Tissue Faktor (TF) yang dikeluarkan dari sel endotel yang rusak, membentuk kompleks VIIa/TF. Secara simultan jalur intrinsik diaktifkan melalui faktor XIIa, bersama dengan *High Molecular Weight Kininogen* (HMWK) mengaktifkan FXI menjadi FXIa yang selanjutnya bersama trombin mengaktifkan FVIII menjadi FVIIIa. Secara bersama FVIIIa, VIIa/TF dan ion kalsium mengaktifkan FX menjadi FXa, dan dengan adanya FVa, ion kalsium dan fosfolipid mengubah protrombin menjadi trombin. Trombin mengkatalisis proteolisis fibrinogen menjadi fibrin monomer yang selanjutnya berpolimerasi menjadi fibrin polimer dan dengan adanya FXIIIa membuat ikatan fibrin polimer menjadi stabil dan sukar larut (5),(6).

Proses koagulasi terdiri dari tiga fase yakni fase inisiasi, fase amplifikasi dan fase propagasi. Pada fase inisiasi sejumlah kecil faktor aktif koagulan dihasilkan, kemudian dikuatkan pada fase amplifikasi, pada fase propagasi ini faktor koagulan berikatan dengan membran prokoagulan dari trombosit aktif dan fibrin membentuk klot yang kuat (7).

Kelainan Hemostasis Pada pasien Covid-19

Masi *et al* (2020) dalam penelitiannya membandingkan koagulasi antara pasien *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dengan pasien ARDS Covid-19 menemukan hasil pada pasien ARDS Covid-19 terjadi peningkatan secara bermakna prokoagulan dan berkorelasi dengan *acute phase reactants*. Ini menunjukkan ketidak seimbangan antikoagulan dengan prokoagulan dan terjadi generasi trombin tak terkontrol. Peningkatan von Willebrand menggambarkan terjadi disfungsi endotelial, keadaan *Procoagulant State* terjadi *hypoxia-mediated hypercoagulability*. Masi menyimpulkan dalam penelitiannya koagulopati yang terjadi pada pasien covid-19 mayoritas karena respon inflamasi (8).

Umemura *et al* (2020), dalam hasil penelitiannya menemukan Platelet count, antithrombin activity, and prothrombin dalam batas normal berbeda tipis dengan pasien non-covid-19. Kadar *Fibrin/ Fibrinogen degradation product* (FDP) dan D-dimer tinggi secara bermakna pada pasien Covid-19. Kadar dari *thrombin-antithrombin complex* and *plasmin-alpha2-plasmin inhibitor complex* cukup tinggi tetapi kadar *Plasminogen activator inhibitor-1* dalam batas normal. Hal ini menunjukkan koagulopati yang terjadi pada pasien Covid-19 berbeda dengan *Systemic Induce Coagulopathy* (SIC). Hasil penelitian Umemura ini menunjukkan terjadi *systemic hypercoagulation* hebat yang dipacu oleh infeksi Covid-19, risiko pembentukan trombus meningkat pada fase akut pneumonia karena infeksi Covid-19 (3).

Zuo *et al* (2020) pada pasien Covid-19 terdapat peningkatan tPA dan PAI-1, peningkatan kadar tPA menunjukkan fibrinolisis spontan dan secara bermakna berasosiasi dengan kematian beberapa pasien Covid-19 (9).

Pada infeksi Covid-19, virus dapat melakukan invasi ke sel endotel pembuluh darah menyebabkan perlukaan dan disrupsi membran sel menyebabkan disfungsi sel endotelial terjadi penurunan fungsi fibrinolitik dari sel yang merupakan predisposisi terbentuknya trombus. Disrupsi endotelial ini meningkatkan pelepasan faktor von-Willebrand secara masif. Selain itu, endotel melepaskan interleukin-6 (IL-6) yang juga memperkuat respon imun pada keadaan *cytokine storm syndrome*. Keadaan ini merupakan predisposisi terjadi *sepsis-induced coagulopathy* (SIC) and *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) (10).

Temuan Laboratorium kelainan hemostasis pada pasien covid-19

Investigasi kelainan hemostasis menggunakan *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT) dan fibrinogen, merupakan uji yang cepat walaupun tidak memberikan informasi yang spesifik pada kelainan hemostasis. Pelaksanaan tes tersebut hendaknya memenuhi prosedur yang telah ditetapkan setiap laboratorium (11).

Pada pasien COVID-19 menunjukkan kadar tinggi D-dimer, dengan perpanjangan ringan *Prothrombin Time* (PT), *activated Partial Thromboplastin Time* (APTT), dan *mild thrombocytopenia*. Pada pasien Covid-19 terdapat abnormalitas koagulasi berupa *hypercoagulable state* khususnya pada pasien yang berat dan gambaran klinis berupa trombosis. Pada pasien Covid-19 yang di rawat inap menunjukkan trombositopenia yang merupakan salah satu indikator mortalitas karena sepsis. Trombositopenia pada pasien Covid-19 terjadi dengan sebab multifaktorial diantaranya *cytokin storm*, efek sitopati sumsum tulang belakang, *lung injury* akibat aktivasi trombosit, gangguan fragmentasi megakariosit dan produksi trombosit. Tes koagulasi menunjukkan PT tampak terjadi perpanjangan ringan pada pasien Covid-19 yang berat. Tes APTT tidak memiliki korelasi bermakna pada kegawatan kasus Covid-19. Tes *Viscoelastic* dan *Procoagulant State* menunjukkan kadar *Antithrombin* (AT) menurun. Faktor VIII, vWF dan *vWF ristocetin covactor activity* (vWF-RcoF) meningkat menunjukkan endotelial disfungsi. Terjadi penurunan AT dan protein S bebas, tetapi terjadi peningkatan protein C. Pada pasien Covid-19 dilaporkan 45% pasien positif *Lupus Anticoagulant* (LA) sebaliknya 10% pasien positif dengan anticardiolipin (aCL) dan anti-b2 glycoprotein-I (IgG/IgM)(12).

Pada pemeriksaan laboratorium D-dimer, peningkatan kadar D-dimer sangat bermakna menunjukkan adanya *Plasmin-mediated fibrinolysis*, tetapi pada pemeriksaan *Thromboelastography* (TEG) menunjukkan *fibrinolysis shutdown* (1). Hal ini ditunjukkan dengan peningkatan D-dimer dan kegagalan fibrinolisis yang tampak pada TEG di *clot lysis at 30 minutes* (Ly-30), khususnya pada kasus yang berat (13).

Kesimpulan

Pada pasien Covid-19 terjadi kerusakan endotel pembuluh darah akibat invasi virus SARS-Cov-2(Covid-19) yang berakibat terjadi gangguan hemostasis berupa suatu koagulopati. Hal ini menyebabkan terjadi trombosis yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Pemeriksaan laboratorium yang dipertimbangkan untuk membantu mengakkan diagnosis antara lain hitung jumlah Trombosit, PT, aPTT, D-dimer dan tes tambahan lain bila memungkinkan TEG.

Daftar Pustaka

1. Seheult JN, Seshadri A, Neal MD. Fibrinolysis Shutdown and Thrombosis in Severe COVID-19. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2020;231(2):203–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.021>
2. Eltayeb N, Abdulgader A, Hamza A, Hamza A, Awadelkareem H, Fadl O, *et al.* Venous Thromboembolism in Covid-19 ICU Patients : A Narrative Review. 2020;3(July):35–43.
3. Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, Nishida T, Kawada M, Fujimi S. Hematological Phenotype of COVID-19-Induced Coagulopathy: Far from Typical Sepsis-Induced Coagulopathy. *J Clin Med.* 2020;9(9):2875.
4. Gale AJ. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone.* 2008;23(1):1–7.
5. Wolberg AS. NIH Public Access. 2013;114(2):275–85.
6. Kurniawan LB. Clinical Pathology and Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik. *J Indones* [Internet]. 2006;21(3):261–5. Available from: <http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-IJCPML-12-3-08.pdf>
7. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(1):327–58.
8. Masi P, Hékimian G, Lejeune M, Chommeloux J, Desnos C, Pineton De Chambrun M, *et al.* Systemic inflammatory response syndrome is a major contributor to COVID-19-associated coagulopathy: Insights from a prospective, single-center cohort study. *Circulation.* 2020;142(6):611–4.
9. Zuo Y. 濟無 No Title No Title. *Sereal Untuk.* 2018;51(1):51.
10. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow’s triad. *Clin Rheumatol.* 2020;39(9):2529–43.
11. Bronić A, Herak DC, Margetić S, Milić M. Croatian society of medical biochemistry and laboratory medicine: National recommendations for blood collection, processing, performance and reporting of results for coagulation screening assays prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen and D-dimer. *Biochem Medica.* 2019;29(2):1–22.
12. Aggarwal M, Dass J, Mahapatra M. Hemostatic Abnormalities in COVID-19: An Update. *Indian J Hematol Blood Transfus* [Internet]. 2020;36(4):616–26. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12288-020-01328-2>
13. Wright FL. Fibrinolytic shutdown correlation wuth thromboembolism. *Ann Oncol.* 2020;(January):19–20.