

ANTICOAGULANT COMPLICATIONS IN CORONAVIRUS DISEASE (covid-19) PATIENTS: Literature Review

Siti Zulfatul Afifah¹, Sulistyani Sulistyani²

¹Department of Medical Faculty, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

²Department of Medical Faculty, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

✉ j500180073@student.ums.ac.id

Abstract

The most common thrombotic complication in severe COVID-19 patients is venous thromboembolism, following the events of venous and arterial thrombosis are deep vein thrombosis, pulmonary embolism, ischemic stroke, myocardial infarction, and systemic arterial embolism. Patients with COVID-19 often have a thrombosis incidence of 31%. Anticoagulation is a therapy to treat thrombosis as a complication of COVID-19. Administration of anticoagulants causes several complications, including bleeding that can cause death. Objective: to determine the complications of anticoagulation in patients with coronavirus disease (COVID-19). Methods: This research was written as a variety of literature with a narrative database analysis method which includes Google Scholar, Pubmed, Research Gate. Results: At the article collection stage, 1,586 titles were obtained from 3 search engines. After screening, the authors found 20 articles discussing anticoagulant complications in patients with coronavirus disease (covid-19). From the data obtained, it can be concluded that most studies show that the use of anticoagulants in COVID-19 patients has minor, major bleeding to death.

Keywords: *Anticoagulation Agents Complications, Anticoagulant Drus Complications, Anticoagulant Complications, COVID-19, COVID-19 Virus Disease, COVID-19 Virus Diseases, COVID-19 Virus Infection, Coronavirus Disease-19, Coronavirus Disease 19*

KOMPLIKASI ANTIKOAGULAN PADA PASIEN CORONAVIRUS DISEASE (covid-19) : Literature Review

Abstrak

Komplikasi thrombosis yang sering pada pasien COVID-19 berat adalah tromboemboli vena, berikut kejadian thrombosis vena dan arteri adalah trombosis vena dalam, emboli paru, stroke iskemik, infark miokard, dan emboli arteri sistemik. Pasien COVID-19 seringkali mengalami insidens thrombosis yaitu sebesar 31%. Antikoagulan merupakan terapi untuk mengatasi thrombosis sebagai komplikasi COVID-19. Pemberian antikoagulan mempunyai beberapa komplikasi antara lain perdarahan yang menyebabkan kematian. Tujuan: untuk mengetahui komplikasi antikoagulan pada pasien coronavirus disease (COVID-19). Metode : Penelitian ini ditulis sebagai suatu tinjauan literatur dengan metode analisis naratif menggunakan database yang meliputi Google Scholar, Pubmed, Research Gate. Hasil: Pada tahap pengumpulan artikel, didapatkan 1.586 judul dari 3 mesin pencarian. Setelah melakukan screening, penulis menemukan 20 artikel yang membahas mengenai komplikasi antikoagulan pada pasien coronavirus disease (covid-19). Dari data yang diperoleh dapat diambil kesimpulan bahwa sebagian besar penelitian menunjukkan penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 terdapat perdarahan minor, mayor hingga kematian.

Kata kunci: Komplikasi Agen Antikoagulan, Komplikasi Drus Antikoagulan, Komplikasi Antikoagulan, COVID-19, Penyakit Virus COVID-19, Penyakit Virus COVID-19, Infeksi Virus COVID-19, Penyakit Coronavirus-19, Penyakit Coronavirus 19

1. Pendahuluan

Corona virus merupakan virus yang tempat masuknya lewat saluran napas. Proliferasi virus ini dapat di epitel saluran napas atau paru dan dapat menimbulkan masalah disana. Aliran darah paru dapat di lewati oleh virus ini dan menyebabkan perubahan patologik pada jaringan/organs diluar paru (Hanif et al., 2020).

Coronavirus disease 2019 (*covid-19*) telah menyebar (Cherub, 2021) dan pada tanggal 11 Maret 2020 ditetapkan sebagai pandemi. Berdasarkan *Situation Report* ke-46, per tanggal 10 Maret 2021 akumulasi kasus terkonfirmasi adalah 1.398.578 kasus dan akumulasi kematian sebesar 37.932 jiwa (Priyanto Hamidjoyo & Riyanto Wreksoatmodjo, n.d.).

Masa inkubasi COVID-19 menyebar melalui droplet respirasi dengan antara 1-14 hari, biasanya 3-7 hari. Gejala klinis COVID-19 bervariasi mulai dari pasien dengan kasus konfirmasi tanpa gejala hingga pasien dengan kasus konfirmasi dengan gejala seperti demam, batuk, sesak napas, sakit kepala, sakit tenggorokan, dan rinorea (Willim et al., 2020).

Adapun berbagai gangguan akibat infeksi COVID-19 seperti sistem tubuh, peradangan sistemik, disfungsi berbagai organ tubuh, serta keadaan kritis lainnya (Rusdiana & Akbar, 2020).

Adapun manifestasi klinis pasien COVID-19 yaitu berupa infeksi pernapasan, dan komplikasi gangguan pembekuan darah. Apabila infeksi cukup berat dapat juga menyebabkan kesakitan berat hingga kematian (Cherub, 2021). 71,4% pasien yang meninggal dengan COVID-19 mengalami DIC (*disseminated intravascular coagulation*), sedangkan DIC (*disseminated intravascular coagulation*) hanya terjadi pada 0,6% pasien COVID-19 yang selamat. Aktivasi kaskade koagulasi yang tidak terkontrol akibat berbagai efek sitokin proinflamasi dapat menyebabkan koagulopati konsumtif. Gangguan koagulasi tersebut adalah *sepsis induced coagulopathy* (SIC) dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) (Cherub, 2021).

Komplikasi thrombosis yang sering pada pasien COVID-19 berat adalah tromboemboli vena, berikut kejadian thrombosis vena dan arteri adalah trombosis vena dalam, emboli paru, stroke iskemik, infark miokard, dan emboli arteri sistemik (Rosen, 2020). Dan 71,4% pasien mengalami peningkatan D-dimer dan mengakibatkan kematian pada pasien COVID-19 (Shi et al., 2020). Sedangkan peningkatan D-dimer sendiri dapat digunakan untuk mengidentifikasi terjadinya gangguan koagulasi darah pada pasien COVID-19 (Rusdiana & Akbar, 2020).

Pasien COVID-19 yang mengalami insidens thrombosis 31% harus diberikan antikoagulan agar tidak mengalami komplikasi lebih parah (Marpaung et al., 2020). Antikoagulan merupakan salah satu terapi rutin untuk covid-19 karena peningkatan risiko thrombosis pada infeksi COVID-19 telah diketahui. Antikoagulan yang paling sering digunakan adalah Unfractionated heparin (UFH) intravena (87%), karena profil keamanannya yang unggul, terutama dalam pengaturan gagal ginjal (Ionescu et al., 2020). Unfractionated heparin (UFH) Antikoagulan yang biasa digunakan, enoxaparine, fondaparinux. Perdarahan adalah salah satu efek samping dari antikoagulan yang perlu diantisipasi, baik perdarahan mayor maupun minor. Meskipun kejadian perdarahan pada

terapi antikoagulan cukup rendah, Komplikasi perdarahan dan peningkatkan risiko kematian dapat terjadi karena patogenesis COVID-19. 5,7% pasien COVID-19 rawat inap menerima antikoagulan dosis menengah atau terapeutik untuk profilaksis VTE mengalami perdarahan besar, dan 6,7% mengalami perdarahan minor. Pada kasus ini menampilkan satu kasus jarang mengenai riwayat pemberian antikoagulan pada pasien COVID-19 yang mengakibatkan perdarahan spontan retroperitoneal (Papyrus, n.d.).

Tinjauan ini merupakan tinjauan untuk melihat komplikasi antikoagulan pada pasien coronavirus disease (COVID-19) sehingga penting untuk dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan apakah sajakah komplikasi lain dari pemberian antikoagulan pada pasien coronavirus disease (COVID-19).

2. Metode

Desain penelitian yang digunakan adalah metode *Literature review*. Studi Literatur (*literature review*) merupakan penelitian yang dilakukan oleh peneliti dengan mengumpulkan sejumlah buku buku, majalah yang berkaitan dengan masalah dan tujuan penelitian. Lokasi pencarian artikel *review* yang digunakan pada *literature review* kali ini ditujukan untuk seluruh ras dan etnis di dunia. Limitasi batas waktu pencarian berupa jurnal yang terbit pada tahun 2016-2021. Pencarian artikel *review* yang digunakan pada *literature review* ini menggunakan database berbasis online meliputi *Google Scholar*, *PubMed* dan *Research Gate*. untuk mencari jurnal *evidence based medicine* dengan kata kunci pencarian "*Anticoagulation Agents complications*" OR "*anticoagulant drus complications*" OR "*anticoagulant complications*" AND "*COVID 19*" OR "*COVID-19 Virus Disease*" OR "*COVID-19 Virus Diseases*" OR "*COVID-19 Virus Infection*" OR "*Coronavirus Disease-19*" OR "*Coronavirus Disease 19*".

Proses analisis data dimulai dengan ekstarksi data dengan membuat tabel yang berisi: nama penulis, tahun, desain, sampel, negara, metode, lama intervensi, intervensi, perbandingan, hasil. Artikel atau jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi diambil untuk dianalisis kemudian dirangkum. Penelitian telah mendapatkan kelayakan izin dari tim KEPK Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta dengan nomor 3920/C.1/KEPK-FKUMSXI/2020.

3. Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan kata kunci yang telah dibuat, peneliti berhasil menemukan 1.586 judul dari tiga database. Terkumpul sebanyak 3 judul dari *google scholar*, 1.483 judul artikel dari *pubmed*, dan 100 judul dari *Researchgate*. Judul judul artikel tersebut kemudian dipindahkan kedalam *Microsoft Exel*. Setiap *sheet* terdiri dari satu database. Judul judul tersebut kemudian diurutkan sesuai alphabet dan dilakukan identifikasi judul ganda. Sebanyak 8 judul ganda yang teridentifikasi kemudian dieksklusikan. 1.578 judul yang telah tersaring dicocokkan dengan variabel bebas dan terikat dari penelitian ini. Sebanyak 1.473 judul artikel memiliki variabel terikat dan atau variabel bebas yang tidak sesuai. Sebanyak 2 judul artikel tidak ditampilkan dalam bahasa inggris. Selain itu, 12 artikel merupakan *review* atau *systematic review* dan atau *metaanalysis*. Judul judul tersebut dieksklusikan. Didapatkan 91 judul artikel yang tersaring dalam *screening* judul.

Pada tahap *screening* abstrak, ditemukan 63 artikel memiliki variabel terikat dan atau variabel bebas yang tidak sesuai, kemudian dieksklusikan. Didapatkan 28 artikel yang lolos tahap ini, selanjutnya dilakukan *screening full text*.

Pada tahap *screening full text*, ditemukan 6 artikel yang merupakan *pre print*, *articles in press*, dan *pre proof*. Sedangkan 2 artikel tidak dapat diakses. Jumlah artikel akhir yang dianalisis adalah 20 artikel.

Penelitian penelitian yang dilakukan dalam artikel yang dianalisis dilaksanakan diberbagai negara. Sebanyak sepuluh penelitian dilakukan di Amerika Serikat, dua penelitian dilakukan di Perancis, Spanyol dan Canada. Selain itu, terdapat masing masing satu penelitian yang dilakukan di Italia, Inggris, Belanda dan Brazil. Penelitian penelitian tersebut diterbitkan antara tahun 2019 hingga 2021. Sebanyak tiga belas penelitian diterbitkan pada tahun 2020 dan tujuh penelitian diterbitkan tahun 2021. Tidak ada artikel yang diterbitkan tahun 2019.

Tabel 1. Data – data yang diekstraksi

No	Judul	Penulis (Tahun)	Tempat	Jumlah sampel	Metode	Hasil
1	<i>Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically ill Patients with Covid-19</i>	Drs. Goligher, Bradbury, McVerry, Lawler, Berger, and Gong and Drs. Berry, McArthur, Neal, Hochman, Webb, and Zarychanski (2021)	Canada	n = 1098	<i>Open-label, adaptive, multiplatform, randomized clinical trial</i>	Perdarahan mayor terjadi pada 3,8% pasien yang menerima dosis terapeutik antikoagulan dan 2,3% pasien menerima tromboprolifaksis antikoagulan
2	<i>Therapeutic Anticoagulation Delays Death in COVID-19 Patients: Cross-Sectional Analysis of a Prospective Cohort</i>	Filip Ionescu1 Giovi Grasso-Knight2 Edward Castillo (2020)	Amerika Serikat	n = 750	<i>A single-center, cross-sectional analysis</i>	Tingkat perdarahan serupa antara kelompok antikoagulan terapeutik dan non-antikoagulan. Ada perkiraan perdarahan dari berbagai tingkat keparahan (19 vs. 18%; p 0,877), setiap perdarahan yang membutuhkan transfusi (7 vs 8%; p 0,855), dan perdarahan mayor (3 vs 8%; p 0,18).
3	<i>Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19</i>	Kara R. Melmed , Meng Cao , Siddhant Dogra (2021)	Amerika Serikat	n = 3824	<i>A retrospective cohort study</i>	Penggunaan antikoagulan dikaitkan dengan lima kali lipat peningkatan risiko ICH (<i>Intracerebral hemorrhage</i>) (<i>OR</i> 5,26, 95% <i>CI</i> 2,33-12,24, <i>p</i> < 0,001). <i>ICH</i> (<i>Intracerebral hemorrhage</i>) dikaitkan dengan peningkatan mortalitas (d disesuaikan <i>OR</i> 2,6, 95% <i>CI</i> 1,2-5,9)
4	<i>Bleeding risk in hospitalized patients with COVID-19 receiving intermediate-</i>	Pablo Demelo-Rodriguez, Ana Isabel Farfán-Sedano, José	Spanyol	n = 1965	<i>Cohort study</i>	Perdarahan mayor terjadi pada 5,7% pasien. Di antara pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 yang

	<i>or therapeutic doses of thromboprophylaxis</i>	María Pedrajas (2021)	Amerika Serikat	n = 3717	<i>Retrospective, multi-center cohort study</i>	menerima intermediate atau antikoagulasi intensitas terapeutik,
5	<i>Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective propensity score-weighted analysis</i>	Filip Ionescu, Ishmael Jaiyesimi, Ioana Petrescu (2020)	Amerika Serikat	n = 3717	<i>Retrospective, multi-center cohort study</i>	Pendarahan mayor terjadi lebih sering pada pasien tAC (<i>therapeutic anticoagulant</i>) (81 [8,1%]) dibandingkan tanpa subjek AC (20 [5,5%]) atau pAC (<i>prophylactic doses anticoagulant</i>) (46 [2,2%])
6	<i>Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19</i>	Nancy Musokea, Kevin Bryan Loa, Jeri Albanoa, Eric Peterson (2020)	Amerika Serikat	n = 389	<i>Single center retrospective analysis</i>	Ada tingkat perdarahan yang jauh lebih tinggi secara signifikan dari non-SSP/non-GI (<i>gastrointestinal</i>) (p = 0,039) dan dari semua perdarahan secara keseluruhan (p = 0,019) dengan TA (<i>therapeutic anticoagulation</i>). TA (<i>therapeutic anticoagulation</i>) dikaitkan dengan tingkat kematian rawat inap yang secara signifikan lebih tinggi (41,6% vs 15,3% p <0,0001) dibandingkan dengan mereka yang tidak. Semua pasien yang mengalami perdarahan SSP meninggal p = 0,011
7	<i>Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19</i>	Girish N. Nadkarni, MPH, Anuradha Lala, MD, Emilia Bagiella, PHD (2020)	Amerika Serikat	n = 4389	<i>Retrospective analysis</i>	Secara keseluruhan, 89 pasien (2%) mengalami perdarahan mayor oleh tinjauan dokter, dengan 27 dari 900 (3,0%) pada terapi, 33 dari 1.959 (1,7%) pada profilaksis, dan 29 dari 1.530 (1,9%) tanpa AC. Dari 26 otopsi, 11 (42%) memiliki penyakit tromboemboli yang tidak dicurigai secara klinis dan 3 dari 11 (27%) menggunakan AC terapeutik.
8	<i>Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience</i>	Ahmad Hanif & Sumera Khan & Nikhitha Mantri & Sana Hanif (2020)	Amerika Serikat	n = 921	<i>Retrospective chart review</i>	Tiga puluh lima pasien (4,1%) mengalami perdarahan yang signifikan secara klinis; pasien pada kelompok Prophy memiliki insiden komplikasi perdarahan yang lebih sedikit (1,7%) dibandingkan dengan

						kelompok lain. Diantaranya 35 pasien, 18 membutuhkan dukungan transfusi, 4 diberikan agen reversal, dan ada 2 kematian dikaitkan dengan perdarahan.
9	<i>Major bleeding complications in critically III patients with COVID-19 pneumonia</i>	Anne Godier, Darless Clause, Simon Meslin, Myriame Bazine (2021)	Perancis	n = 56	<i>A retrospective chart review</i>	Di antara 56 pasien ICU COVID-19, 10 (18%) pasien mengalami perdarahan hebat dan 16 (29%) kejadian trombotik dan pemberian antikoagulan pada pasien juga harus masih di awasi dan evaluasi.
10	<i>Beneficial Effects of Intermediate Dosage of Anticoagulation Treatment on the Prognosis of Hospitalized COVID-19 Patients: The ETHRA Study</i>	Garyphallia Poulakou, Evangelos Dimakakos, Anastasios Kollias (2021)	Canada	n = 127	<i>Experimental study</i>	Kami mencatat hanya tiga pasien (3%) dengan komplikasi hemoragik minor sebagai kemungkinan efek samping dari obat antikoagulan (1 epistaksis, 2 hemoptisis)
11	<i>The hazard of (sub)therapeutic doses of anticoagulants in non-critically III patients with Covid-19: The Padua province experience</i>	Raffaele Pesavento, Davide Ceccato, Giampaolo Paschetto (2020)	Italia	n = 324	<i>Retrospective analysis</i>	Terdapat tingkat perdarahan yang relevan tinggi pada pasien yang diobati antikoagulan dengan dosis (sub) terapeutik (HR 3,89; 95% CI, 1,90-7,97; P <.001)
12	<i>Preventing Thrombohemorrhagic Complications of Heparinized COVID-19 Patients Using Adjunctive Thromboelastography: A Retrospective Study</i>	Connor M. Bunch, Anthony V. Thomas, John E. Stillson (2021)	Amerika Serikat	n = 79	<i>Single-center, retrospective study</i>	Di antara 79 pasien, 12 pasien (15,2%) mengalami kejadian perdarahan, dan 20 pasien (25,3%) mengalami thrombosis.
13	<i>Clinical profile and prognosis in patients on oral anticoagulation before admission for COVID-19</i>	José Miguel Rivera-Caravaca, Iván J. Núñez-Gil, David Vivas (2020)	Spanyol	n = 1002	<i>A subanalysis of the first 1002 patients included in the HOPE Registry</i>	Terjadi perdarahan pada 8 (7.3%) pasien. Pasien COVID-19 yang menerima pengobatan AC terapeutik memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah dan risiko kematian yang lebih tinggi.
14	<i>Thrombotic and haemorrhagic complications in critically III patients</i>	Akshay Shah, Killian Donovan, Anna McHugh (2020)	Inggris	n = 187	<i>Multicentre retrospective observational study</i>	Lima belas (8,0%) pasien mengalami komplikasi perdarahan, dimana sembilan (4,8%) diklasifikasikan

	<i>with COVID-19: a multicentre observational study</i>						sebagai perdarahan mayor
15	<i>Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically III ICU patients with COVID-19: An updated analysis</i>	F.A. Kloka,, M.J.H.A. Kruipb, N.J.M. van der Meer (2020)	Belanda	n = 184	<i>An updated analysis</i>		Penggunaan antikoagulan terapeutik tidak ada hubungannya dengan semua penyebab kematian (HR 0,79, 95%CI 0,35-1,8).
16	<i>Higher anticoagulation targets and risk of thrombotic events in severe COVID-19 patients: bi-center cohort study</i>	Julie Helms, François Severac, Hamid Merdji (2021)	Perancis	n = 179	<i>Bi-center cohort study</i>		Terjadinya perdarahan komplikasi tidak berbeda secara signifikan antar kelompok terapeutik dan kelompok profilaksis
17	<i>Therapeutic Anticoagulation Is Associated with Decreased Mortality in Mechanically Ventilated Covid-19 Patients</i>	Muoi A. Trinh, Daniel R. Chang, Usha S. Govindarajulu (2020)	Amerika Serikat	n = 245	<i>A retrospective review</i>		Komplikasi perdarahan serupa antara pasien COVID-19 menerima antikoagulasi terapeutik atau antikoagulan dosis profilaksis.
18	<i>Thrombotic and Hemorrhagic Neurological Complications in Critically III COVID-19 Patients</i>	Bruno Gonçalves, Cassia Righy and Pedro Kurtz (2020)	Brazil	n = 3	<i>Case report</i>		Terdapat 1 pasien ensefalopati trombotik dengan perdarahan sekunder dan 2 pasien perdarahan intraserebral—walaupun kami tidak dapat sepenuhnya mengesampingkan transformasi hemoragik pada stroke iskemik karena pasien ini tidak memiliki MRI. Komplikasi perdarahan intraserebral pada pasien COVID-19 yang parah jarang dijelaskan, dan hubungannya dengan penggunaan antikoagulan atau dengan kejadian trombotik sebelumnya masih belum pasti.
19	<i>Life-Threatening Psoas Hematoma due to Retroperitoneal Hemorrhage in a</i>	Ishan Patela , Arda Akoluka , Steven Douedi (2020)	Amerika Serikat	n = 1	<i>Case report</i>		Kasus pertama perdarahan retro peritoneal karena perdarahan arteri lumbal pada pasien COVID-19 yang

	<i>COVID-19 Patient on Enoxaparin Treated With Arterial Embolization: A Case Report</i>				dirawat dengan enoxaparin (antikoagulan)
20	<i>Intracranial hemorrhage complicating anticoagulant prophylactic therapy in three hospitalized COVID-19 patients</i>	Muhammad Usman Ghani & Mukesh Kumar & Usman Ghani & Fnu Sonia & Syed Ali Abbas (2020)	Amerika n = 3 Serikat	<i>Case report</i>	Kami menyajikan tiga kasus perdarahan intrakranial pada tiga pasien kritis dengan COVID-19 dan mendiskusikan perjalanan mereka dalam kaitannya dengan berbagai rejimen antikoagulan yang digunakan.

Dari 20 jurnal di atas terdapat 7 jurnal penelitian dalam *retrospective analysis*, 3 jurnal penelitian dalam *Cohort study*, 4 jurnal lainnya dalam *randomized clinical trial*, *cross-sectional analysis*, *Experimental study*, *A subanalysis of the first 1002 patients included in the HOPE Registry*, penelitian tersebut menunjukkan terdapat komplikasi pemberian antikoagulan pada pasien covid-19 yaitu paling banyak menyebutkan perdarahan minor dan mayor. Pada 3 penelitian lainnya dalam *An updated analysis*, *Bi-center cohort study*, *A retrospective review* mengatakan adanya perdarahan serupa pada pasien COVID-19 yang diberikan antikoagulan terapeutik. Dan 3 penelitian *case report* lainnya menyatakan adanya ensefalopati trombotik dengan perdarahan sekunder, perdarahan intrasebral, perdarahan retroperitoneal dan perdarahan intracranial pada pasien COVID-19 yang diberikan antikoagulan. Obat yang paling umum digunakan pada pasien yang menerima antikoagulan dosis terapeutik adalah: enoxaparin (77%), biosimilar enoxaparin (9,1%), dan bempiparin (8,7%). Durasi rata-rata profilaksis dengan dosis menengah dan dosis terapeutik adalah 12 hari (Demelo-Rodriguez *et al.*, 2021).

Pasien covid-19 yang mengalami komplikasi thrombosis (hiperkoagulasi) memiliki tingkat D-dimer yang lebih tinggi. Tingkat D-dimer yang sangat tinggi pada pasien menunjukkan bahwa pasien dengan keparahan yang lebih tinggi memiliki risiko kejadian thrombosis tinggi. Pasien memerlukan terapi antikoagulan untuk mengatasi thrombosis (Hanif *et al.*, 2020).

Indikasi pemberian antikoagulan pada pasien covid-19 sebagian besar yaitu fibrilasi atrium (21,31%), diikuti oleh tromboemboli vena kronis (5,7%), tromboemboli arteri akut (2,3%), dan sindrom koroner akut (2,3%) (Ionescu *et al.*, 2020). Sedangkan indikasi paling umum untuk pemberian antikoagulasi terapeutik adalah peningkatan D-dimer pada 18% pasien, dan 8,7% pasien didiagnosis dengan trombosis arteri atau vena. Pada pasien ICH (*Intracerebral hemorrhage*), indikasi pemberian antikoagulasi terapeutik adalah peningkatan D-dimer pada 18 (54,5%) pasien, sedangkan indikasi pada 14,9% pasien tanpa ICH (*Intracerebral hemorrhage*) ($p < 0,001$). ICH (*Intracerebral hemorrhage*) pada SARS-CoV-2 mencakup respons seperti DIC, di mana koagulopati konsumtif membuat jaringan otak lebih rentan terhadap perdarahan. Namun, peningkatan D-dimer juga merupakan reaktan fase akut dan penanda peningkatan trombogenesis dan kecenderungan pembentukan bekuan. Pada pasien non-COVID-19 dengan fibrilasi atrium, penggunaan antikoagulan meningkatkan risiko ICH (*Intracerebral hemorrhage*) dengan peningkatan 2–10 kali lipat. Sedangkan indikasi pemberian antikoagulan terapeutik adalah peningkatan D-dimer pada pasien ICH (*Intracerebral hemorrhage*) dan kurang dari seperempat pasien

tanpa ICH (*Intracerebral hemorrhage*) (Melmed *et al.*, 2021). Pasien covid-19 yang dirawat dengan dosis antikoagulan profilaksis 61%, sementara 7% diobati dengan dosis sub-terapeutik dan 29% antikoagulasi terapeutik. Pasien covid-19 rawat inap yang diberikan antikoagulasi mengalami perdarahan mayor (40%), perdarahan SSP (100%), perdarahan gastrointestinal (16,7%), dan perdarahan intraabdominal, retroperitoneal dan paru (50%), Semua pasien dengan perdarahan SSP meninggal $p = 0,011$ (Musoke *et al.*, 2020).

Pasien covid-19 yang menerima dosis antikoagulan yang lebih tinggi direkomendasikan untuk profilaksis VTE (*Venous thromboembolism*), 18 (5,7%) pasien menderita perdarahan hebat, dan 15 (6,7%) pasien mengalami perdarahan non mayor (Demelo-Rodriguez *et al.*, 2021).

Pasien yang membutuhkan ventilasi mekanik memiliki tingkat perdarahan yang lebih tinggi (80 [12,5%] vs 67 [2,4%]). Memiliki perbandingan frekuensi perdarahan intrakranial yaitu 13 (1,3%) pasien yang diberikan tAC (*therapeutic anticoagulant*), 4 (1,11%) pada tanpa antikoagulan dan 10 (0,5%) pada kelompok pAC (*prophylactic doses anticoagulant*) ($P = 0,028$) (Ionescu *et al.*, 2021). Pada 10,6% pasien membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanis selama rawat inap. Pemberian antikoagulan terapeutik dikaitkan dengan pengurangan 31% dalam bahaya intubasi (aHR: 0,69; 95% CI: 0,51 hingga 0,94; $p = 0,02$) dibandingkan tanpa antikoagulan (Nadkarni *et al.*, 2020).

Pemberian antikoagulan dosis subterapeutik, mengalami perdarahan mayor 4,4%, dan perdarahan non-mayor 5,4%. Di antara mereka yang menerima dosis terapeutik, angkanya masing-masing 8,6% dan 9,5% (Demelo-Rodriguez *et al.*, 2021).

Pada pasien covid-19 yang mengalami hiperkoagulabilitas diberikan antikoagulasi UFH intravena (87%), karena profil keamanannya yang unggul, terutama dalam pengaturan gagal ginjal. Lebih dari separuh pasien yang menerima antikoagulan terapeutik, Penggunaan dosis profilaksis menurunkan risiko kematian lebih dari 70% dan dosis terapeutik sebesar 85% (Ionescu *et al.*, 2020).

5,5% pasien yang tidak menerima antikoagulan mengalami perdarahan dibandingkan dengan 2,2% pasien yang diobati dengan pAC (*prophylactic doses anticoagulant*). Hal ini menunjukkan bahwa antikoagulan bermanfaat untuk mereka dengan perdarahan aktif atau kecenderungan meningkat untuk berdarah (Ionescu *et al.*, 2021).

Meskipun dikaitkan dengan risiko perdarahan, penggunaan antikoagulan telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien dengan infeksi covid-19 yang parah. Durasi untuk pengobatan antikoagulan yang lebih lama dikaitkan dengan penurunan risiko kematian (HR yang disesuaikan 0,86 per hari, 95% CI 0,82-0,89, $p < 0,001$) (Musoke *et al.*, 2020).

Pasien covid-19 beresiko untuk terjadi thrombosis (hiperkoagulasi) yang ditandai dengan peningkatan D-dimer. Hal ini merupakan indikasi pemberian antikoagulan. Dalam penelitian diatas disebutkan bahwa terdapat 3 dosis pemberian yaitu profilaksis, subterapeutik dan terapeutik, penelitian diatas menyebutkan bahwa pemberian antikoagulan yang paling baik adalah dosis profilaksis karena mempunyai komplikasi yang lebih rendah (perdarahan). Penelitian tersebut juga menyebutkan bahwa komplikasi pemberian antikoagulan pada pasien covid-19 yang paling banyak adalah perdarahan mayor. Meskipun terdapat komplikasi, dari yang ringan hingga serius namun pemberian antikoagulasi dengan dosis yang tepat dan sesuai guideline dapat mengurangi kematian pada pasien covid-19.

4. Kesimpulan

Terdapat komplikasi terapi penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 yakni perdarahan minor, mayor maupun kematian pada sebagian besar penelitian. Beberapa penelitian menunjukkan penggunaan antikoagulan tidak terdapat komplikasi yang serius.

Referensi

- [1] Algahtani H, Subahi A, Shirah B. 2016. Neurological complications of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a report of two cases and review of the literature. *Case Rep Neurol Med* 2016:1–6
- [2] Al-Hameed FM . 2017. Spontaneous intracranial hemorrhage in a patient with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Saudi Medi J* 38(2):196–200
- [3] Al-Samkari H, *et al.* 2020. COVID and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARSCoV2 infection. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>.
- [4] Bunch, C. M, Thomas, A. V, Stillson, J. E. *et al.* 2021. Preventing thrombohemorrhagic complications of heparinized covid-19 patients using adjunctive thromboelastography: A retrospective study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(14), 1–16. <https://doi.org/10.3390/jcm10143097>
- [5] Chaerub, j. 2021. Terapi Antikoagulan pada COVID-19. *CDK-295*, 340-342.
- [6] Chatphatai Moonla, M. M, *et al.* 2021. Anticoagulation and In-Hospital Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 1-12.
- [7] dr. Praseno Hadi, P. S, dr. Fathiyah Isbaniah, S. *et al.* . 2020. *rekomendasi idi pemberian antikoagulan profilaksis pada pasien covid-19 yang di rawat di rumah sakit*. jakarta.
- [8] Hamidjoyo, B. P, & Wreksoatmodjo, B. R. 2021. Pengaruh Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) terhadap Insidens dan Tatalaksana Penyakit Serebrovaskular. *CDK Edisi CME*, 283-288.
- [9] Hanif, A, *et al.* 2020. Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience. *Annals of Hematology*, 2323-2328.
- [10] Haren, F. M, *et al.* 2020. Nebulised heparin as a treatment for COVID-19: scientific rationale and a call for randomised evidence. *van Haren et al. Critical Care*, 1-11.
- [11] Hidayani, W. R. 2020. Faktor Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan COVID 19 : Literature Riview. *Jurnal Untuk Masyarakat Sehat (JUKMAS)*, 120-134.
- [12] Investigators, R.-C., Investigators, A.-4., Investigators, A., EC, G., CA, B., BJ, M., LPG, D. 2021. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *The new england journal o f medicine*, 385(9), 777–789. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2103417>.
- [13] Juanita, R. A. *et al.* 2021. Penggunaan Low Molecular Weight Heparin untuk Pasien COVID-19 dengan Kehamilan: Studi Literatur. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 339-348.
- [14] Klok, F., *et al.* 2020. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 191, 143-147.
- [15] Marpaung, R., Chandra, E., & Suwanto, D. 2020. Hiperkoagulabilitas pada Kehamilan dengan COVID-19. *CDK-290*, 713-717.

- [16] Meizlish, M. L. *et al.* 2021. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *MEIZLISH ET AL*, 471-479.
- [17] Musoke, N., Lo, K. B., Albano, J., Peterson, E., Bhargav, R., Gul, F., .Rangaswami, J. 2020. Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 225-230.
- [18] Priyana, A. 2021. perdarahan iliopsoas pada pasien covid-19 dalam terapi antikoagulan. *EBERS POPYRUS*, 116-123.
- [19] Rachel P. Rosovsky MD, M., Kristen M. *et al.* 2020. Anticoagulation practice patterns in COVID-19: A global survey. *Res Pract Thromb Haemost*, 969–983.
- [20] Rico-Mesa, J. S., Rosas, D., Ahmadian-Tehrani, A., White, A., Anderson, A. S., & Chilton, R. 2020. The Role of Anticoagulation in COVID-19-Induced Hypercoagulability. *Current Cardiology Reports*, 1-6.
- [21] Rusdiana, T., & akbar, r. (2020). Perkembangan Terkini Terapi Antikoagulan pada Pasien COVID-19 dengan Gejala Berat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 244-250.
- [22] Sharifian-Dorche, M., *et al.* 2020. Neurological complications of coronavirus infection: a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *Journal of the Neurological Sciences*, 1-18.
- [23] Shi, l., wang, y., wang, y.-d., duan, g.-c., & yang, h.-y. 2020. D-dimer is associated with the risk of mortality in Coronavirus Disease 2019 patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 8576-8579.
- [24] Tandon, R., Sharp, J. *et al.* 2021. Effective Inhibition of SARS-CoV-2 Entry by Heparin and enoxaparin Derivatives. *Journal of Virology*, 1-12.
- [25] Wardhani, L. F., *et al.* 2021. Case Report: Heparin-induced thrombocytopenia during COVID-19 outbreak: the importance of scoring system in differentiating with sepsis-induced coagulopathy [version 2; peer review: 2 approved]. *F1000Research*, 1-11.
- [26] Willim, H. A., Hardigaloeh, A. T., Supit, A. I., & Handriyani. 2020. Koagulopati pada Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): tinjauan pustaka. *intisari sains medis*, 749-756.