



Penggunaan Heparin Dosis Tinggi pada Pasien COVID-19 dengan ARDS di Unit Perawatan Intensif (ICU) RS Darurat Wisma Atlet

Vien Hardiyanti*

Dokter Umum Unit Perawatan Intensif, Rumah Sakit Darurat COVID-19 Wisma Atlet, Jakarta

*Correspondence: vienhardiyanti@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Penyebaran virus corona 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* yang bermula di Wuhan, Cina menyebar dengan cepat ke berbagai negara di dunia dan menjadi sebuah pandemik. Infeksi virus corona diteliti berkaitan dengan adanya gangguan koagulasi dan peningkatan risiko trombotik. **Kasus:** Dalam laporan kasus ini, akan dipaparkan tentang kasus corona yang terjadi pada pria berusia 46 tahun terkonfirmasi COVID dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* berat yang sembuh dari penyakit tersebut. Uji *real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)* sampel nasofaring dan orofaring menunjukkan hasil positif SARS-CoV-2. Diagnosis ARDS juga sesuai dengan gejala klinis, laboratorium, dan fototoraks. Pasien kemudian dirawat di ruang rawat intensif (ICU) dan mendapat terapi heparin yang disesuaikan dengan level aPTT. Setelah 20 hari perawatan intensif, pasien menunjukkan perbaikan yang signifikan. **Diskusi:** Kasus koagulopati dilaporkan lebih dari 50% pasien dengan COVID-19 yang berat. Hiperkoagulopati yang dipengaruhi oleh COVID-19 memainkan pengaruh yang signifikan pada hasil akhir dari penyakit tersebut. Studi pustaka terbaru menunjukkan bukti yang menjanjikan tentang penggunaan antikoagulan pada individu yang berisiko tinggi. **Kesimpulan:** Pada pasien COVID-19 gejala berat dengan ancaman gagal napas, antikoagulan profilaksis dibutuhkan untuk mencegah kejadian *venous thromboembolism* dan kasus trombotik lainnya.

Kata Kunci: ARDS, COVID-19, heparin, koagulopati, trombotik

ABSTRACT

Background: An outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* that began in Wuhan, China has spread rapidly in multiple countries of the world and has become a pandemic. The *severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* infection has been associated with significantly deranged coagulation parameters and increased incidence of thrombotic events. **Case:** Herein, we reported a 46-year-old morbidly obese man with *acute respiratory distress syndrome (ARDS)* of COVID who survived the disease. *Real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)* assay of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs were positive for SARS-CoV-2. Diagnosis of ARDS was also according to clinical symptoms, laboratory and chest radiograph. The patient was referred to Intensive Care Unit (ICU) and received heparin therapy with therapeutic doses are based on the aPTT levels. After 20 days of intensive care, the patient showed a significant improvement. **Discussion:** A coagulopathy has been reported in up to 50% of patients with severe COVID-19 manifestations. COVID-19-induced hypercoagulability has been demonstrated to play a significant role in overall COVID-19 outcomes. Current literature shows promising evidence with the use of therapeutic anticoagulation in high-risk individuals. **Conclusion:** In patients who present with severe COVID-19 with respiratory failure, pharmacological prophylactic anticoagulants can help prevent *venous thromboembolism* and other thrombotic events.

Keywords: ARDS, coagulopathy, COVID-19, heparin, thrombotic

Received [30 May 2021] | Revised [28 Jan 2022] | Accepted [29 Jan 2022]

PENDAHULUAN

Pandemi virus corona (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 telah merebak ke seluruh dunia dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. COVID-19 muncul pertama kali pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina, dengan gejala yang menyerupai viral pneumonia. [1] SARS-CoV-2 memiliki glikoprotein dengan *spike* di sekeliling kapsulnya, yang membantu virus tersebut menempel ke reseptor spesifik pada sel target. Pada manusia, reseptor tersebut akan menempel pada *reseptor angiotensin-converting enzyme 2* (ACE) di epitel saluran napas. Reseptor ini juga banyak diekspresikan oleh sel tubuh, termasuk di endotel pembuluh darah dan sel otot jantung. [2]

Virus akan bereplikasi setelah memasuki sel dan menyebabkan inflamasi akut yang berat dan sel lisis. Keadaan inflamasi tersebut diinisiasi oleh adanya badai sitokin (*cytokine storm*) yang melepaskan sitokin-sitokin proinflamasi seperti, interleukin-6 (IL-6). Akibatnya, pasien yang terinfeksi COVID-19 berisiko tinggi untuk mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), kerusakan organ, dan syok. [3] Tingginya proses koagulasi merupakan tanda penting sebuah inflamasi. Sitokin-sitokin proinflamasi berkaitan erat dalam pembentukan klot dan hiperaktivitas platelet, serta memperlambat proses terjadinya antikoagulasi fisiologis oleh tubuh. [4]

Beberapa studi menunjukkan, koagulopati terjadi pada 50% pasien COVID-19 dengan manifestasi berat. [5] Peningkatan D-dimer merupakan perubahan penting bagi parameter koagulasi pada pasien COVID-19 diikuti dengan parameter lainnya seperti protrombin (PT) atau aPTT. [6]

Dalam laporan kasus ini, akan dipaparkan sebuah kasus terkonfirmasi COVID-19, seorang laki-laki berusia 46 tahun dengan obesitas morbid yang mendapat terapi heparin dan menunjukkan

perbaikan yang signifikan selama dirawat di *intensive care unit* (ICU).

ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki berusia 46 tahun datang ke instalasi gawat darurat (IGD) Rumah Sakit Darurat COVID-19 Wisma Atlit Kemayoran (RSDC WA) dengan keluhan sesak napas, batuk, pilek, gangguan penghidu, sakit kepala, dan lemas. Hal ini dialami selama 5 hari belakangan. Pasien memiliki riwayat demam 3 hari lalu dan terkonfirmasi positif pada pemeriksaan swab nasofaring dan orofaring SARS-CoV-2 dengan *real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR). Tidak ada tanda-tanda penurunan kesadaran. Dari pengukuran berat badan dan tinggi badan, didapatkan BB: 120 kg dan TB: 160 cm, IMT 46 kg/m². Berdasarkan pengukuran indeks massa tubuh pasien dikategorikan sebagai obesitas morbid (IMT>40kg/m²).

Pasien memiliki riwayat hipertensi yang terkontrol dengan obat-obatan. Pasien menyangkal adanya riwayat diabetes, asma, serangan jantung, ataupun alergi. Tidak ada anggota keluarganya yang mengalami gejala serupa. Pasien juga memiliki riwayat merokok, tetapi sudah berhenti sejak 4 tahun belakangan.

Dari pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 140/90 mmHg, temperature 37°C, nadi 86x/menit, frekuensi napas 23x/menit, dan saturasi oksigen 97% (*room air*). Pemeriksaan fisik lainnya dari kepala hingga kaki ditemukan dalam batas normal.

Pemeriksaan laboratorium awal dilakukan dan tidak ada kelainan bermakna yang ditemukan (**Tabel 1**). Kemudian pasien dirawat di ruang isolasi biasa dan diberikan kombinasi terapi antivirus seperti methisoprinol 500 mg per 8 jam, azitromisin 500 mg per 24 jam, oseltamivir 75 mg per 12 jam, N-Acetylcystein 200 mg per 8 jam, multivitamin becefort® 1 tab per 12 jam, zinc 20 mg per 24 jam, serta obat

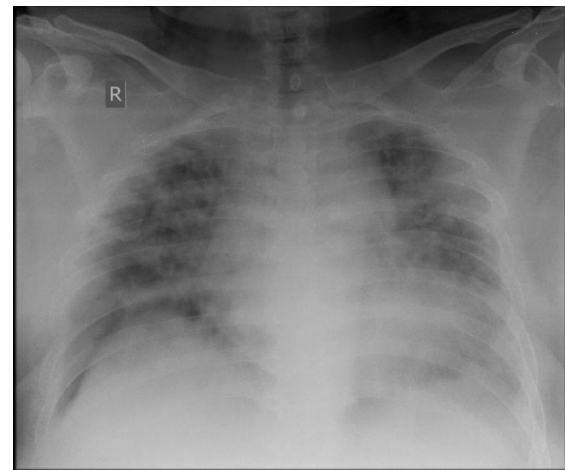
antihipertensi amlodipin 5 mg per 24 jam. Pasien juga dianjurkan untuk diet rendah garam (**Tabel 5**).

Setelah 4 hari masa perawatan, keluhan sesak semakin bertambah berat. Pasien tidak dapat lagi beraktivitas seperti biasa karena sesak. Pasien diposisikan duduk dengan ditopang dua bantal untuk mengurangi sesak. Keluhan mual dijumpai tanpa disertai muntah. Berdebar-debar disangkal. Dari pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 160/100 mmHg, nadi 88 x/menit, frekuensi napas 37 x/menit, dengan SpO₂: 82-84% (*room air*). Pasien dibantu dengan terapi oksigen dengan sungkup muka *non-rebreathing* dengan kecepatan 15 liter per menit. Saturasi naik menjadi 90% dengan klinis sesak. Pasien pun disarankan untuk dipindahkan ke ruang rawat intensif.

Pada foto thorax hari ke-4 didapatkan gambaran pneumonia bilateral dan kardiomegali (**Gambar 1**). Pada pemeriksaan analisa gas darah pada pasien menunjukkan hipoksemia berat (PaO₂/FiO₂ = 71 mmHg). Berdasarkan definisi Berlin, pasien dikategorikan sebagai ARDS berat (PaO₂/FiO₂ ≤ 100 dengan PEEP ≤ 5 cm H₂O).^[7] Antivirus Oseltamivir kemudian diganti menjadi Remdesivir 200 mg/24jam intravena hari pertama, dilanjutkan 100 mg/24jam intravena. Pasien juga mendapatkan kombinasi antibiotik injeksi berupa meropenem 1g/8jam, levofloxacin 750 mg/24jam, serta terapi suportif lainnya. (**Tabel 5**). Untuk antikoagulan pasien mendapat *unfractionated heparin* (UFH) secara subkutan 5000 IU/12jam. Oksigen diganti dengan *high flow nasal canula* (HFNC) dengan *flow* 50 lpm dan fraksi O₂ 80% (**Tabel 5**).

Pada hari rawatan ke-9, keluhan sesak masih dijumpai. Batuk sesekali. Demam tidak ditemukan. Gangguan pencernaan seperti mual dan muntah juga tidak dijumpai. Dari pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital dalam batas normal (TD: 118/70 mmHg, Frekuensi Napas: 30x/menit, Nadi: 86x/menit) dengan

SpO₂: 93%. GCS 15. Pemberian oksigen dengan HFNC dilakukan dengan *flow* 80 lpm dan fraksi O₂ 95%. Pasien mulai mendapatkan drip antikoagulan *unfractionated heparin* (UHF) dengan loading dose 7500 IU dilanjutkan 25.000 IU per 12 jam. Dosis pemberian dipantau dengan aPTT. Pemeriksaan aPTT jam ke-10 post pemberian heparin didapatkan nilai 25,3 detik. Dosis heparin kemudian dinaikkan menjadi 30.000 IU per 12 jam dengan nilai aPTT 30,2 detik. Dosis kembali dinaikkan hingga target aPTT tercapai. Pemeriksaan D-dimer dilakukan pada hari rawatan ke-9 dan didapatkan hasil 258 ng/mL (Nilai rujukan: 00-400 ng/mL).



Gambar 1. Foto polos dada pada hari rawatan ke-4. Tampak gambaran pneumonia bilateral dan kardiomegali

Pada hari rawatan ke-12, sesak semakin memberat dan pasien mulai agitasi. Tanda vital menunjukkan: TD: 133/80 mmHg, Frekuensi Nadi 105x/menit, Frekuensi Napas 30x/menit, dan SpO₂ 89%. Berdasarkan skor ROX Index, pasien mengalami ancaman gagal napas dengan skor 3,53 (ROX index <3,85 risiko gagal dengan HFNC sangat tinggi, pertimbangan untuk dilakukan intubasi).^[8] Di hari yang sama, pasien diintubasi dan pemberian oksigen dilakukan dengan ventilator dengan PEEP 10, FiO₂ 100%. Diagnosis ARDS ditentukan dan pasien masih dikategorikan sebagai hipoksemia berat (P/F ratio ≤ 100) (**Tabel 2**).^[7]

Pemantauan dilakukan selama di ICU dan terapi disesuaikan dengan pemeriksaan klinis dan hasil laboratorium. Diet parenteral diberikan sambil dimulai dengan diet NGT 200 ml setiap 4 jam. Pemberian vasopressor berupa norepinefrin diberikan dengan *syringe pump* mulai dari 0,05 mcg/kgBB/jam (**Tabel 4**).

Pada hari rawatan ke-14, target aPTT telah tercapai dan kondisi pasien mulai menunjukkan perbaikan (**Tabel 2**). Dari pemeriksaan fisik ditemukan TD: 118/69mmHg, Frekuensi Nadi: 87x/menit, Frekuensi Napas: 18x/menit, SpO₂: 98%. Pasien juga sadar dan tenang dengan tetap diberikan analgesik berupa morfin drip 3 mg/jam. Pemeriksaan lab menunjukkan hiperkalemia dan pasien segera mendapat terapi hiperkalemia berupa bolus dekstrosa 40% 50 ml dengan Novorapid 10 IU. Terdapat peningkatan kadar creatinin menjadi 1,6 mg/dl dengan CrCl 97,92 ml/menit. Dosis heparin kembali

disesuaikan hingga 1.600 IU/ jam. Oksigen dari ventilator dititrasikan kembali berdasarkan klinis pasien (PEEP 8; FiO₂ 60%).

Pada hari rawatan ke-17, kondisi umum pasien semakin membaik. Frekuensi napas mulai stabil. Batuk masih ditemui walau tidak sering. Pasien pun diekstubasi dan diganti dengan HFNC (*Flow* 60 lpm dan Fraksi O₂ 80%). Pemeriksaan fisik didapatkan: TD: 140/91 mmHg, Frekuensi Napas: 23x/menit, Frekuensi Nadi: 60x/menit, SpO₂: 98%).

Setelah masa rawatan 23 hari, pasien dipindahkan ke *intermediate care unit* (IMCU). Pemberian heparin tetap dilanjutkan dengan dosis yang sama (1.600 IU/jam). Tanda vital dalam batas normal TD:117/65mmHg; Frekuensi Nadi: 75x/menit; Frekuensi Napas: 24x/menit; SpO₂: 99%). Oksigen diganti menjadi NRM dengan kecepatan 10 lpm. Keluhan sudah berkurang dan pasien mulai perawatan ke ruang biasa pada hari ke-24.

Tabel 1. Hasil laboratorium pasien selama perawatan

Tanggal (2020)	17 Des	21 Des	22 Des	27 Des	30 Des	1 Jan	2 Jan	4 Jan	
Parameter	Nilai	H0	H4	H5	H10	H13	H15	H16	H18
	Rujukan								
Leukosit (10 ³ /uL)	4,4-11,3	10,46	8,04	12,87	10,55	19,12		26,09	36,8
Limfosit (%)	30-45	32	30	24	16	11		5	9
Platelet (10 ³ /uL)	150-400	236	233	415	458	378		292	266
Hemoglobin (g/dL)	13,2-17,3	13,6	12,7	15,1	14,6	15		11,3	11,1
Hematokrit (HCT)(%)	40-48	36,5	33,9	41,7	38,8	40,9		31,1	30,2
Natrium (Na)(mmol/l)				135	109	135	137	141	148
Kalium (K)(mmol/l)				5,3	3,4	6,2	6,1	5,3	5,4
Glukosa (mg/dL)	80-180	218	76	88					
Ureum (mg/dL)	19-44	27	34	39		135	101		93
Creatinin (mg/dL)	0,7-1,2	1	1,4	1,04		1,6	2,2		1,5
SGOT (U/L)	0-35	61	88	91		40			
SGPT (U/L)	0-41	46	76	88		47			

Pada **Tabel 1** dirangkum hasil pemeriksaan darah yang diambil secara berkala sesuai dengan kondisi klinis dan kebutuhan pasien

Tabel 2. Analisa Gas Darah

Tanggal (2020)	21 Des	22 Des	26 Des	27 Des	30 Des	31 Des	2 Jan	4 Jan	7 Jan	9 Jan
Hari rawatan	4	5	9	10	13	14	16	18	21	23
pH	7,4	7,4	7,4		7,2		7,4	7,4		
PaCO ₂	28,7	29,9	25,5		60,9		44,1	40,1		
PaO ₂	63,6	59,5	81,5		86,4		206,8	85,9		
HCO ₃	19,8	17,3	16,8		25,1		29,6	25,9		
BE	-3	-6,6	-6		-3,2		5,3	1,7		
SaO ₂	94	91,1	96,7		94		99,7	96,8		
FiO ₂	90%	80%	95%		100%		90%	60%		
P/F rasio (mmHg)	71	74	86		86		229	343		
UFH (IU/jam)	5000/12jam	5000/12jam	7500 bolus + 2000	2500	2900	1600	1600	1600	1600	1600
aPTT Waktu Protrombin (PT)			25,3	30,2	54,6	42,1			38,9	43,7
D-Dimer (ng/mL)			13,9		17,6	16,1			7,7	
			258							

Tabel 3. Hasil Real-Time Polymerase Chain Reaction Testing (RT-PCR) SARS-CoV-2

Spesimen	17 Des	28 Des	3 Jan	8 Jan
Swab Naso/Orofaring	Positif	Positif Cycle thresholds (CT) Helicase gene: 21,2 RdRp gene: 22,3	Positif Cycle thresholds (CT) Helicase gene: 28,5 RdRp gene: 27,9	Positif Cycle thresholds (CT) Helicase gene: 21,7 RdRp gene: 23,7

Tabel 4. Gejala Berdasarkan Hari Rawatan

	Pra-RS	H0	H4	H5	H9	H12	H15	H18	H21	H24	H27
Hari	1-4	5	9	10	14	17	20	23	26	29	32
		RS				ICU				IMCU	
Demam	Demam subjektif	36,6	36,5	36,5	36,2	36,5	36,2	36,7	36,8	36,5	36,5
Batuk kering		[Redacted]									
Sesak		[Redacted]									
Lemas		[Redacted]									
Sakit kepala		[Redacted]									
Gagal Napas		[Redacted]									
Tanggal (2020)	12-16 Des	17 Des	21 Des	22 Des	26 Des	29 Des	1 Jan	4 Jan	7 Jan	10 Jan	14 Jan

Tabel 5. Terapi Suportif yang diberikan pada pasien

Hari Rawatan		0	2	4	5	6	8	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Terapi																							
IVFD	IV			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
O ₂ NRM (titrate)				✓	✓																		✓
HFNC (titrate)					✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
O ₂ ventilator										✓	✓	✓	✓	✓	✓								
Norepinefrin (mcg/kg/min)	IV								✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓							
Dobutamin (mcg/kg/min)	IV								✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Heparin (UFH)	IV			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Kolkisin 0,5mg	P O					✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fluconazole 1x200-400 mg	IV																					✓	✓
Moxifloxacin 1x400 mg	IV															✓	✓	✓	✓	✓			
Ampisilin-Sulbactam 2x1,5g	IV												✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
Meropenem 3x1g	IV				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓								
Levofloxacin 2x750g	IV				✓	✓	✓	✓															
Resfar 1x5g	IV			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Remdesivir 100mg	IV			✓	✓	✓	✓	✓	✓														
Methisoprinol 3x500mg	P O	✓	✓	✓	✓	✓																	
Oseltamivir 2x75mg	P O	✓	✓																				
Azitromisin 1x500mg	P O	✓	✓	✓																			
Multivitamin	P O	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Antihipertensi	P O	✓	✓	✓	✓	✓	✓																
Tanggal (2020)		17	19	21	22	23	25	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
		Desember											Januari										

Singkatan: IV : Intravena; PO: Per Oral; ✓ : diberika

PEMBAHASAN

Spektrum klinis yang ditunjukkan pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 bervariasi dari asimtomatik hingga syok sepsis yang fatal.^[9] Transisi dari gejala ringan hingga berat pada pasien dengan COVID-19 dapat diakibatkan oleh adanya ‘badai sitokin’ dan hiperkoagulopati. Dengan adanya gangguan pembekuan darah tersebut, tata laksana koagulopati merupakan hal yang ditekankan pada pasien dengan risiko ARDS.

Gejala yang paling muncul di antara pasien kritikal dengan COVID-19 adalah demam (100%), batuk (75%), sesak napas (60%), nyeri dada (5%), sakit kepala (5%), dan muntah (5%).^[10] Hampir seluruh gejala yang disebutkan dialami pasien dalam laporan kasus ini (**Tabel 4**). Demam merupakan gejala mayor dan sering terjadi pada awal terinfeksi COVID-19, dapat diikuti dengan gejala tambahan seperti batuk kering, napas pendek, nyeri otot, pusing, sakit kepala, sakit tenggorokan, pilek, nyeri dada, diare, mual, dan muntah, atau dapat juga tanpa gejala. Pada fase klinis awal juga ditemui hasil laboratorium dengan sel darah putih yang normal, dengan nilai limfosit sedikit menurun.^[11] Hal yang sama juga ditunjukkan pada pasien dalam laporan kasus ini. Pada awal perawatan, nilai leukosit dalam ambang normal dengan limfosit yang mulai menurun (**Tabel 1**).

Beberapa komorbid yang memperberat kondisi pasien dengan COVID-19 antara lain hipertensi (49,7%), obesitas (48,3%), Penyakit paru kronis (34,6%), diabetes mellitus (28,3%), dan penyakit jantung dan pembuluh darah (27,8%).^[12] Pada pasien ini ditemukan pemberat yaitu obesitas dan hipertensi. Pasien memiliki riwayat hipertensi dan telah menggunakan obat hipertensi sejak beberapa tahun belakangan.

Pada kasus COVID-19, antikoagulan profilaksis berupa LMWH disarankan sedini mungkin untuk mencegah terjadinya trombus dan kerusakan organ.^[13] Pada

pasien ICU, protokol terapi heparin parenteral dapat dimulai dengan pemantauan ketat sampai nilai aPTT sesuai target. Pada pasien non-ICU, direkomendasikan penggunaan enoxaparin (LMWH) 1mg/kg per hari dengan pertimbangan risiko perdarahan, jumlah platelet, INR, serta fungsi ginjal.^[14]

Pemberian heparin infus dilakukan dengan dosis bolus 80 IU/kgBB dan dosis pemeliharaan 18 IU/KgBB/jam. Dosis ini dapat dinaik-turunkan tergantung pada nilai aPTT.^[15] Pada kasus ini, pemberian antikoagulan profilaksis sudah sejalan dengan pedoman yang diberikan. Ketika target aPTT telah tercapai dan kondisi klinis pasien membaik, dosis heparin perlahan-lahan diturunkan hingga akhirnya dihentikan. Perubahan nilai D-dimer turut menggambarkan kondisi inflamasi pada pasien COVID-19. Nilai D-dimer yang meningkat akan turun setelah pemberian terapi antikoagulan. Pada laporan kasus ini, pemeriksaan D-dimer dilakukan setelah pemberian terapi antikoagulan profilaksis menunjukkan nilai D-dimer yang normal.^[16]

Agen tromboprolifaksis yang dapat digunakan pada kasus COVID-19 sampai saat ini belum didukung penelitian yang cukup sehingga panduan mutlak belum dapat ditetapkan. Akan tetapi, penggunaan heparin, dengan *unfractionated heparin* ataupun dengan *low molecular weight heparin* (LMWH) dapat digunakan untuk mencegah risiko tromboemboli yang lebih berat. Pemberian terapi antikoagulan, terutama dengan heparin dosis tinggi, perlu pemantauan kondisi pasien berkala, baik dengan mengamati risiko trombosis ataupun risiko perdarahan.^{[10][17]}

Mekanisme yang pasti di balik prokoagulasi yang terjadi pada pasien dengan COVID-19 masih belum diketahui dengan jelas dan masih perlu penelitian lebih lanjut. Salah satu alasan yang dapat dijelaskan mengenai tingginya mortalitas pasien dengan COVID-19 adalah terjadinya respons inflamasi yang berlebihan yang menyebabkan kerusakan

pada jaringan paru-paru sehingga antikoagulan seperti produk heparin memiliki keuntungan sebagai antiinflamasi. Berdasarkan model imunotrombosis, yang menekankan tentang hubungan antara sistem imun dan proses pembentukan trombin, ketika pembentukan trombin dihambat, maka respons inflamasi juga dapat diredam. Hal ini diduga dapat menahan kerusakan jaringan paru yang terjadi pada keadaan ARDS. ^[18] Pada studi meta-analisis didapatkan terapi tambahan LMWH pada 7 hari inisial onset ARDS dalam mengurangi risiko 7 hari mortalitas sampai 48% dan risiko 28 hari mortalitas hingga 37%, dengan ditambah peningkatan signifikan dari PaO₂/FiO₂ ratio. ^[19]

KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, pasien dalam kasus ini selamat dari COVID-19 setelah mengalami ARDS. Banyak faktor yang mendukung angka keselamatan pasien dalam kasus ini termasuk, usia, terapi suportif yang cepat, pemberian antibiotik yang adekuat, dan penggunaan profilaksis antikoagulan dini. Penggunaan antikoagulan dosis tinggi direkomendasikan pada pasien dengan COVID-19 dengan ARDS berat untuk mencegah terjadinya emboli paru, walaupun masih perlu adanya panduan klinis yang didukung studi yang lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] World Health Organization. Novel coronavirus. [Internet]; 2020 [cited 2021 January 8]. Available from: <https://www.who.int/covid-19>.
- [2] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 March; 579(7798): p. 265-269.
- [3] Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 April; 75(23).
- [4] Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec; 26.
- [5] Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 March; 395(10229).
- [6] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 April; 18(4): p. 844-47.
- [7] Sarkele M, Sabelnikovs O, Vanags I. The Role of Oxidative Stress Markers in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Acta Chirurgica Latvienses*. 2013; 13(1).
- [8] Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun; 199(11).
- [9] Hu Z, Song C, Xu C. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020 May; 63(5).
- [10] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Resp Med*. 2020 May; 8(5).
- [11] Guan Wj, N Zy, Hu Y, Liang Wh, Ou Cq. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.

- N Engl J Med. 2020 April; 382(18).
- [12] Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 April; 69(15).
- [13] Thachil J, Tang N, Gando S. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May; 18(5).
- [14] Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020 Jul; 6(4).
- [15] Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 January;(41).
- [16] Cai Y, Guo Y, You Y, et al. Deep venous thrombosis in COVID-19 patients: a cohort analysis. *Clin Appl Thromb Haemost.* 2020:16.
- [17] Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 May; 50(2).
- [18] Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May; 18(5).
- [19] Li JL, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury / acute respiratory distress syndrome : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med.* 2018 Feb; 11(2).