Kelainan Neurologi akibat Kondisi Hiperkoagulasi pada Pasien *Coronavirus Disease*-19

Lisda Amalia
Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran–RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung
Received: February 11, 2022; Accepted: October 29, 2022; Publish: February 22, 2023
Correspondence: dr.lisda@gmail.com

Abstrak

Koagulopati merupakan salah satu manifestasi klinis dari *Coronavirus Disease of* 2019 (Covid-19) berat, dan menyebabkan buruknya prognosis penyakit. Manifestasi klinis dari Covid-19 memiliki spektrum yang luas, yaitu asimtomatik, gejala ringan tidak spesifik (demam, batuk kering, diare), pneumonia ringan, pneumonia berat (dispnea, takipnea, dan pertukaran gas terganggu), sindrom gangguan pernapasan akut (*Acute Respiratory Distress Syndrome*/ARDS), koagulasi intravaskular diseminata (*Disseminated Intravascular Coagulation*/DIC), sepsis, dan sindrom disfungsi multiorgan multipel. Pasien Covid-19 mengalami keadaan inflamasi berat yang menyebabkan peningkatan aktivasi kaskade koagulasi, peningkatan trombin, dan keadaan hiperkoagulasi sehingga meningkatkan risiko terjadi trombosis di pembuluh darah otak maupun medulla spinalis. Keadaan seperti usia tua, merokok, hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronik, dan keganasan dapat meningkatkan risiko pasien mengalami derajat Covid-19 yang lebih berat dan mortalitas yang lebih tinggi. Keberadaan komplikasi Covid-19 seperti trombosis dapat mempengaruhi prognosis dan angka mortalitas pasien.

Kata kunci: Covid-19, hiperkoagulasi, stroke, trombosis

JNI 2023; 12(1): 58–66

Neurological Disorder Related Hypercoagulable Condition after Coronavirus Disease-19

Abstract

Coagulopathy is one of the clinical manifestations of severe Coronavirus Disease of 2019 (Covid-19), and causes a poor prognosis of the disease. The clinical manifestations of Covid-19 have a broad spectrum, namely asymptomatic, non-specific mild symptoms (fever, dry cough, diarrhea), mild pneumonia, severe pneumonia (dyspnea, tachypnea, and impaired gas exchange), acute respiratory distress syndrome (Acute Respiratory Syndrome). Distress Syndrome/ARDS), Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), sepsis, and multiple multiorgan dysfunction syndrome. Covid-19 patients experience a severe inflammatory state that causes an increase in the activation of the coagulation cascade, an increase in thrombin, and a hypercoagulable state, thereby increasing the risk of thrombosis in the blood vessels of the brain and spinal cord. Conditions such as old age, smoking, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and malignancy can increase a patient's risk of experiencing a more severe degree of COVID-19 and higher mortality. The presence of Covid-19 complications such as thrombosis can affect the patient's prognosis and mortality.

Keywords: Covid-19, hypercoagulation, stroke, thrombosis

JNI 2023; 12(1):58–66

This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License. ©Lisda Amalia (2023) under the CC-BY-NC-SA license

I. Pendahuluan

Covid-19 adalah penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, yang telah dinyatakan sebagai pandemi global oleh *World Health Organization* (WHO).[1] Saat ini, Covid-19 dapat ditemui pada lebih dari 200 negara, telah menginfeksi lebih dari 112 juta orang secara global[2,3], sementara di Indonesia sudah tercatat lebih dari 1,2 juta kasus positif.[4,5] Secara global, dalam kurun waktu 2020 sampai 2021, Covid-19 telah menyebabkan angka kematian sebanyak lebih dari 2,4 juta, dengan lebih dari 34.000 kematian di seluruh Indonesia.[6,7] Manifestasi klinis dari Covid-19 memiliki spektrum yang luas, yaitu asimtomatik, gejala ringan tidak spesifik (demam, batuk kering, diare), pneumonia ringan, pneumonia berat (dispnea, takipnea, dan pertukaran gas terganggu), sindrom gangguan pernapasan akut (*Acute Respiratory Distress Syndrome*/ARDS), koagulasi intravaskular diseminata (*Disseminated Intravascular Coagulation*/DIC), sepsis, dan sindrom disfungsi multiorgan multipel.[8] Koagulopati merupakan salah satu manifestasi klinis dari Covid-19 berat, dan ditandai dengan abnormalitas jumlah platelet (normal atau turun), *prothrombin time* (PT, normal atau memanjang), *activated partial thromboplastin time* (aPTT, normal atau memanjang), thrombin time (TT, normal atau memanjang), fibrinogen plasma (meningkat), faktor VIII (meningkat), dan D-dimer (meningkat) serta menyebabkan buruknya prognosis penyakit.[1,9]

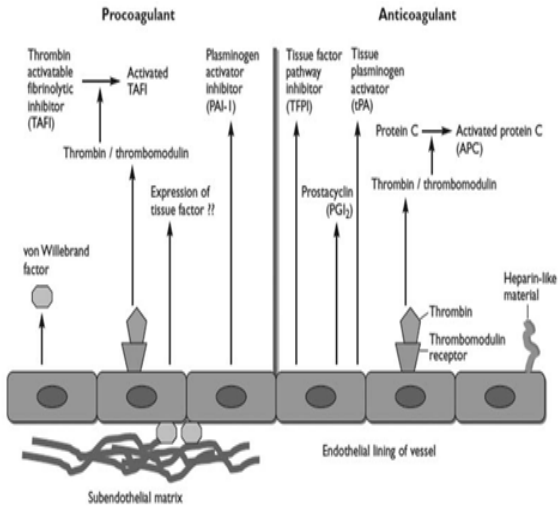
Pasien Covid-19 mengalami keadaan inflamasi berat yang menyebabkan peningkatan aktivasi kaskade koagulasi, peningkatan trombin, dan keadaan hiperkoagulasi.[2,3] Kondisi hiperkoagulasi berperan dalam mekanisme kerusakan sistem saraf pusat pada pasien Covid-19, bersama-sama dengan kondisi hipoksia dan dampak langsung dari *Virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* 2 (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 memiliki beberapa mekanisme neuroinvasi, yaitu melalui jalur transinaptik dan melalui sawar darah otak. Mekanisme jalur transinaptik adalah dimana virus berjalan secara retrograde dari saraf perifer menuju sistem saraf pusat dengan menyebrangi celah sinaps. Mekanisme yang kedua adalah melalui sawar darah otak, dimana virus menginvasi endotel pembuluh darah yang memiliki *reseptor angiotensin-converting enzyme* 2 (ACE 2). Mekanisme yang dapat menyebabkan manifestasi neurologis pada SARS-CoV-2 antara lain: *Hypoxia-Induced Brain Injury, Mediated Brain Injury* dan *Cerebrovascular Injury*.[3]

Koagulopati yang paling sering terjadi pada pasien Covid-19 adalah trombosis, dengan insidensi 31% dan jenis trombosis yang paling sering terjadi pada pasien Covid-19 termasuk dalam tromboemboli vena, yaitu emboli paru (27%).[10] Temuan serupa juga didapatkan pada penelitian di Belanda dan di Perancis yang menunjukan insidensi emboli paru yang mendominasi komplikasi trombosis pada pasien Covid-19.[10,11] Sebuah penelitian mendapatkan bahwa tromboemboli vena juga memiliki insidensi yang tinggi yaitu sebanyak 25%.[12] Suatu penelitian menemukan bahwa insidensi tromboemboli vena lebih tinggi pada pasien COVID-19 berat (35%) dibandingkan pasien non-kritis (6%).[13] Jenis trombosis lainnya yang juga dijumpai pada pasien Covid-19 adalah trombosis arteri, seperti stroke iskemik dan infark miokardial. Insiden stroke iskemik adalah sebesar 5–5.7% dan *fatality rate* dari pasien penderita Covid-19 dengan gangguan trombotik lebih tinggi (18,9%), daripada pasien yang tidak mengalami gangguan trombotik (2,7%).[14,15]

II. Fisiologi Normal Koagulasi

Faktor utama dalam sistem hemostasis antara lain sel endotel, faktor koagulasi, dan trombosit. Peran sel endotel dalam sistem koagulasi dibagi menjadi pro koagulasi dan antikoagulasi (gambar 1). Peran sel endotel yang bersifat pro koagulasi adalah sebagai tempat penyimpanan faktor *von Willebrand*, mengekspresikan reseptor thrombomodulin, mengekspresikan dan *mensintesis tissue factor* (TF), dan menghasilkan *plasminogen activator inhibitor* (PAI-I). Ikatan antara PAI-I dengan thrombin dapat mengaktivasi *thrombin activatable fibrinolytic inhibitor* (TAFI). Sementara peran sel endotel yang bersifat antikoagulasi adalah memproduksi *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), prostasiklin (PGI2), *tissue plasminogen activator* (tPA), mengaktivasi

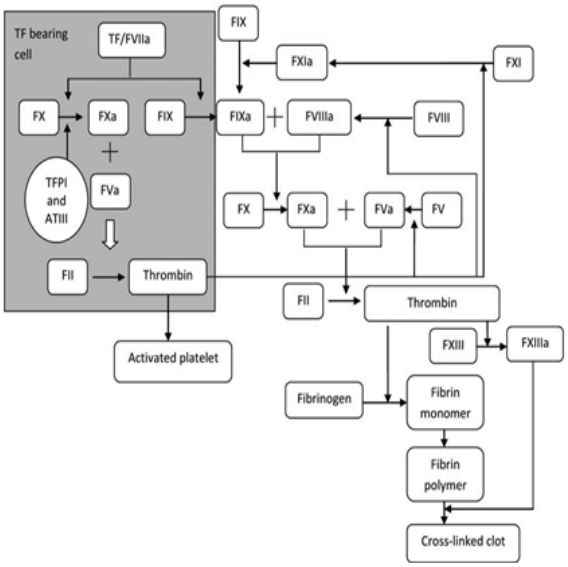
protein C, dan mengekspresikan heparin-like material (kofaktor antitrombin).[12,16]
Sel trombosit berinteraksi dengan komponen matriks ekstrasel saat cedera vaskuler untuk membentuk platelet plug, dan menstimulasi



Gambar 1. Fungsi Endotel pada Pro Koagulasi dan Antikoagulasi[15]

kontraksi otot polos pembuluh darah agar terjadi vasokonstriksi. Faktor koagulasi berperan besar dalam kaskade koagulasi. Model koagulasi berbasis sel (c*ell-based model of coagulation*), menjelaskan tiga tahapan yang saling bertumpang tindih dalam koagulasi, yaitu inisiasi, amplifikasi, dan propagasi (Gambar 2).

Tahap inisiasi diawali pembentukan kompleks antara TF dan faktor VIIa, yang mengaktifkan faktor IX dan X menjadi faktor IXa dan Xa. Faktor Xa berikatan dengan faktor Va dan menghasilkan trombin. Tahap amplifikasi dipicu oleh cedera pada pembuluh darah, dan terjadi perlekatan trombin yang diproduksi pada fase inisiasi dengan trombosit, memicu terbentuknya platelet plug. Trombin juga memicu pelepasan fator V oleh trombosit, mengaktivasi kofaktor V dan VIII, dan mengaktivasi faktor XIa.Tahapan terakhir adalah tahap propagasi, dimana terjadi pembentukan kompleks FIXa dengan VIIIa, yang mengaktivasi FXa pada trombosit. Ikatan FXa dengan FVa akan mengaktifkan protrombin menjadi trombin. Trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin, yang berperan penting mengekspresikan reseptor ACE 2 menyebabkan manifestasi multi organ dapat terjadi pada penyakit Covid-19. Infeksi SARS-CoV-2 dapat memicu produksi sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, dan TNFα, dan lainnya), pelepasan kemokin (seperti C-C motif kemokin ligand 2 (CCL2), C-C motif kemokin ligand 3 (CCL3) dan reseptor interleukin 2 terlarut), neutrofilia, peningkatan rasio neutrofil-limfosit dan pembentukan *neutrophil extracellular trap* (NET). Keadaan ini dapat memicu inflamasi berlebih, dan dapat berujung pada badai sitokin, bahkan *systemic*



Gambar 2. Kaskade Koagulasi Berbasis Sel[12]

dalam pembentukan bekuan fibrin. Mekanisme untuk mencegah pembentukan bekuan fibrin berlebih melibatkan peran dari TFPI, heparin-like material, dan jalur antikoagulan protein C. Sementara mekanisme pelepasan dan degradasi bekuan fibrin dimediasi oleh sistem fibrinolisis, melibatkan plasmin yang diaktivasi oleh tPA atau *urokinase-type plasminogen activator* (uPA).[17-19]

III. Gangguan Koagulasi pada COVID-19

SARS-CoV-2 menginfeksi sel yang memiliki reseptor ACE 2, seperti sel epitel alveolus paru paru, jantung, endotel pembuluh darah, ginjal, saluran gastrointestinal, dan jaringan tubuh lainnya. Banyaknya sel tubuh yang

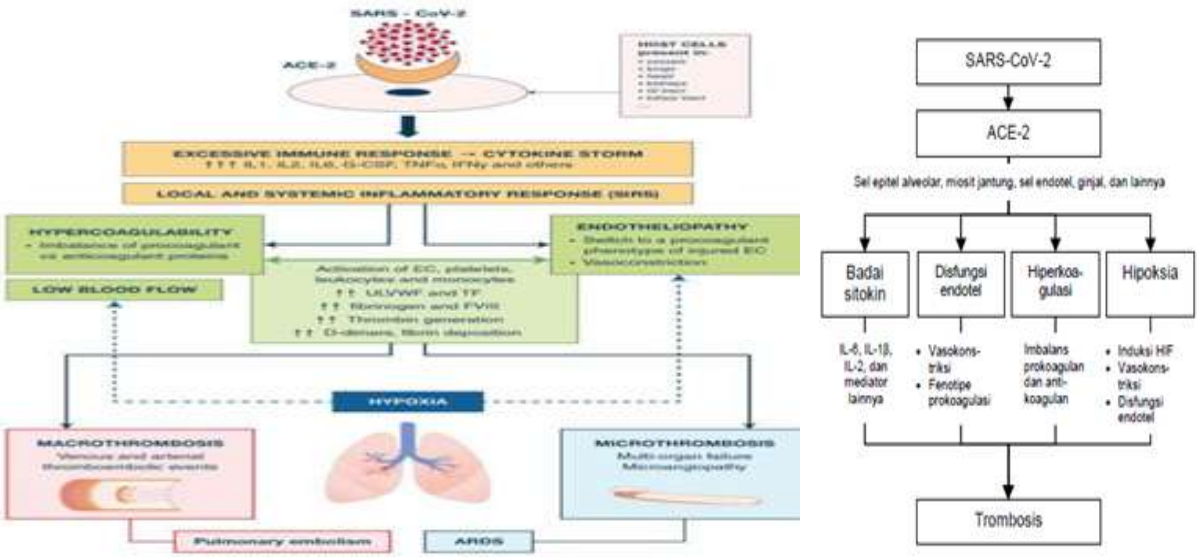
inflammatory response syndrome (SIRS). Disregulasi sistem renin angiotensin (*Renin Angiotensin System*/RAS) juga dapat terjadi akibat penurunan ACE 2 yang disebabkan internalisasi virus dan pelepasan ACE 2 saat virus menginfeksi sel dengan reseptor tersebut. Rendahnya ACE 2 yang tersedia untuk berikatan dengan angiotensin 2 (A2) menyebabkan banyaknya A2 yang berikatan dengan reseptor angiotensin 1 (A1), dan memicu pelepasan IL-6 lebih banyak lagi yangdapat berkontribusi pada proses badai sitokin.[12,13]

Hiperinflamasi akibat sitokin dan aktivasi komplemen berlebih, infeksi langsung dari SARS-CoV-2 pada sel endotel, dan hipoksia akibat penyakit Covid-19 dapat menyebabkan jejas endotel dan hiperkoagulasi, yang merupakan dua komponen dari *Trias Virchow* (stasis aliran darah, jejas endotel dan hiperkoagulasi) yaitu tiga komponen dasar yang dapat menyebabkan trombosis. Hipoksia dapat menyebabkan vasokonstriksi yang memicu jejas endotel, dan dapat mengubah fenotip dasar dari sel endotel yang bersifat antitrombotik dan antiinflamasi menjadi prokoagulan dan proinflamasi.[12] Jejas endotel dapat menyebabkan aktivasi endotel dan pelepasan komponen pro koagulasi seperti vWF, ekspresi TF, pembentukan NETs, yang akan menginisiasi agregasi trombosit, dan aktivasi kaskade koagulasi. Hal-hal ini dapat menyebabkan keadaan hiperkoagulasi. Stasis aliran darah juga dapat terjadi pada pasien Covid-19 terutama yang mengalami imobilisasi. Sesuai dengan Trias Virchow, keadaan hiperkoagulasi, jejas endotel, dan stasis aliran darah dapat meningkatkan resiko terjadinya trombosis, baik makrotrombosis maupun mikrotrombosis. Makrotrombosis meliputi tromboemboli vena (trombosis vena dalam (DVT), dan emboli paru), tromboemboli arteri (stroke, infark miokardium). Sementara mikrotrombosis dapat terlibat dalam terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan kegagalan multiorgan.[16,17]

IV. Faktor Risiko Gangguan Koagulasi pada COVID-19

Faktor risiko trombosis terkait pasien, terkait pneumonia, dan terkait SARS-CoV-2 dapat dilihat pada tabel 1. Pasien Covid-19 yang memiliki obesitas, kanker, berusia tua (>65 tahun), jenis kelamin laki-laki, gagal jantung, hamil, obesitas, membutuhkan perawatan di unit perawatan intensif, penggunaan ventilasi mekanik, memiliki riwayat tromboemboli, dan nilai D-dimer >500 mg/ml memiliki risiko lebih tinggi mengalami trombosis.[19]

Pasien Covid-19 berat juga memiliki risiko



Gambar 3. Mekanisme Trombosis pada Pasien *Coronavirus Disease* 2019 (Covid-19)[17]

Tabel 1. Faktor Risiko Trombosis[19]

Terkait Pasien	Terkait Pneumonia	Terkait SARS-CoV-2
Usia	Unit perawatan intensif	Peningkatan angiotensin
Jenis kelamin laki-laki	Kateter vena sentral	Peningkatan sitokin
Hipertensi	Kerusakan endotel dan peningkatan FVIII/VWF	Peningkatan faktor jaringan
Morbiditas kardiovaskular	Peningkatan HIF-1	Peningkatan *inhibitor* aktivator plasminogen tipe I
Imobilisasi		

trombosis yang lebih tinggi dengan insidensi komplikasi trombosis pada pasien Covid-19 berat adalah sebesar 31%.[10,12] Komplikasi trombosis yang paling sering terjadi pada pasien Covid-19 berat adalah tromboemboli vena (27%), terutama emboli paru.[10] Faktor risiko dari Covid-19 berat adalah usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, dan penyakit penyerta.[18]Sebuah skor diciptakan untuk menilai risiko tromboemboli vena pada pasien Covid-19, skor tersebut adalah Skor Prediksi Padua (tabel 2), dengan skor ≥4 menyatakan risiko tinggi tromboemboli vena. Dalam sebuah penelitian terdapat 40% pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit yang memiliki Skor Prediksi Padua ≥4.[17] Sistem penilaian risiko tromboemboli vena lainnya adalah IMPROVE (I*nternational Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*) (tabel 3).[18] Sistem penilaian ini direkomendasikan oleh *American Society of Hematology* dalam *guideline* tahun 2018.[19] Faktor risiko tromboemboli arteri stroke antara lain derajat infeksi berat usia tua, jenis kelamin laki-laki, hipertensi, diabetes, penyakit jantung koroner, riwayat stroke sebelumnya, dan nilai D-dimer >230 ng/mL. Faktor risiko tromboemboli arteri cedera miokard antara lain pasien yang sudah memiliki gangguan kardiovaskular sebelumnya. Sementara pasien tromboemboli arteri perifer pada penelitian Mestres et al., tidak memiliki komorbid atau penyakit kardiovaskular yang teridentifikasi.[14,17]

V. Manifestasi Kelainan Neurologi akibat Hiperkoagulasi pada COVID-19

Insidensi stroke pada pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit adalah 5,9% (84.6% mengalami stroke iskemik, 0,07% mengalami stroke hemoragik, dan 0,07% mengalami cerebral sinus venous thrombosis (CSVT).[9,10]

Tabel 2. Skor Prediksi Padua Untuk Klasifikasi Risiko Tromboemboli Vena[20]

Faktor	Skor
Kanker aktif	3
Riwayat tromboemboli vena	3
Mobilitas berkurang	3
Kondisi trombofilik yang diketahui	3
Riwayat trauma atau operasi (≤ 1 bulan)	2
Usia ≥ 70 tahun	1
Gagal jantung atau pernapasan	1
Infark miokard akut atau stroke iskemik	1
Infeksi akut atau penyakit reumatologi	1
Obesitas (IMT ≥30kg/m^2)	1
Sedang dalam pengobatan hormonal	1
Nilai: Total skor <4=risiko rendah; ≥ = risiko tinggi	

a. Stroke

Faktor risiko stroke pada pasien Covid-19 antara lain pasien COVID-19 dengan derajat infeksi berat, usia tua, dalam kondisi hiperkoagulasi, dan memiliki faktor risiko metabolik multipel (diabetes melitus, hipertensi).[5,10] Perbedaan karakteristik pasien stroke dengan dan tanpa Covid-19 antara lain pasien stroke dengan COVID-19 lebih banyak yang menunjukan *large vessel occlusion* (LVO) (17,9% Covid-19, 8,1% non-Covid-19), mengalami derajat stroke yang lebih berat menurut NIHSS (skor 8 Covid-19, skor 5 non-Covid-19), nilai D-dimer lebih tinggi, derajat disabilitas (skor Rankin) lebih tinggi (skor 4 Covid-19, skor 3 non-Covid-19), dan mortalitas yang lebih tinggi (19,8% Covid-19, 6,9% non-Covid-19).[10]

Karakteristik pasien Covid-19 dengan stroke iskemik antara lain median usia 65 tahun, 47,2% memiliki 2 atau lebih faktor risiko kardiovaskular, 29,9% memiliki satu faktor risiko kardiovaskular. Beberapa penelitian menunjukan stroke iskemik yang bersifat kriptogenik sebanyak 50–65%. Salah satu stroke iskemik kriptogenik ini adalah yang disebabkan oleh oklusi arteri besar (LVO) dan 42,9% dari pasien Covid-19 dengan stroke yang berusia dibawah 50 tahun tidak memiliki faktor risiko ataupun komorbid sebelumnya.[10,18]
Stroke kardioemboli pada pasien Covid-19, dapat disebabkan oleh miokarditis akibat invasi langsung dari SARS-CoV-2 pada jaringan miokardium, atau akibat oleh gangguan jantung sekunder pada penyakit Covid-19 (aritmia, gagal jantung, infark miokardium, dan gangguan-gangguan ini dapat meningkatkan risiko stroke kardioemboli).[17,19]

Karakteristik pasien Covid-19 dengan stroke hemoragik dalam penelitian Fridman et al., antara lain rerata usia 59,89 ± 11,91 tahun, 24 dari 35 pasien memiliki faktor risiko kardiovaskular. Perdarahan intraserebral (PIS) dapat disebabkan oleh efek dari obat antikoagulan yang diberikan pada pasien Covid-19. Sebuah penelitian menunjukan 0,04% pasien mengalami PIS, dengan rata-rata pasien mengalami penurunan trombosit (<150.000 sel/µL), D-dimer >2,204 ng/mL, dan pemanjangan aPTT pada pemeriksaan 48 jam sebelum identifikasi PIS. Suatu penelitian menunjukan 75% dari PIS pada pasien Covid-19 adalah hasil dari transformasi hemoragik dari stroke iskemik.[5,10]

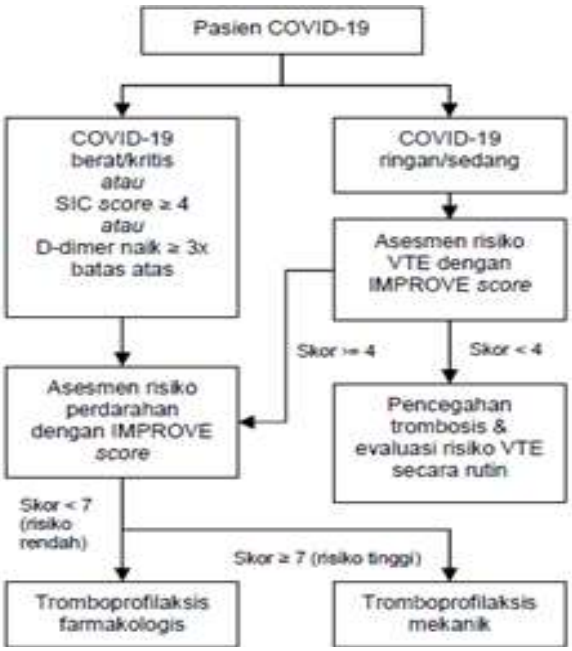
b. Stroke Medulla Spinalis

Infark medulla spinalis memiliki beberapa etiologi yang dapat ditemukan pada pasien Covid-19, yaitu keadaan hiperkoagulasi, vaskulitis, dan emboli arteri atau jantung, sehingga pasien Covid-19 memiliki risiko mengalami infark medulla spinalis.[14] Manifestasi klinis dari infark medulla spinalis mengikuti arteri yang mengalami gangguan. Sementara pemeriksaan tambahan untuk menegakkan infark medula spinalis antara lain MRI (ditemukan lesi *high signal*, edema sitotoksik dan berkurangnya difusi *free water* pada MRI DWI, lesi *high signal* berbatas tegas di lokasi iskemia dan lesi dengan pola spesifik seperti *owl eyes, spot anteromedial*, kista mielomalasia, anterior U/V, pola *pencil-like*, pola *hologrey* dan *holocord* pada MRI-T2 *weighted* atau adanya oklusi pada artei spinalis.[10,14] Kriteria diagnosis dari infark medula spinalis antara lain myelopati akut non traumatik, rentang waktu antara *onset* dan defisit neurologis 12 jam atau kurang, gambaran MRI menunjukan lesi intramedular (T2-hiperintens), restriksi koefisien difusi (DWI), tanpa tanda kompresi medula spinalis, dan hasil pemeriksaan CSF tidak menunjukan inflamasi.[14]

VI. Tatalaksana Gangguan Koagulasi pada Covid-19

Rekomendasi pemberian antikoagulan telah ditetapkan oleh berbagai lembaga, baik secara global maupun nasional. *American Society of Hematology* (ASH) merekomendasikan pemberian antikoagulan dosis profilaksis, dibandingkan dosis intermediet maupun dosis terapeutik, bagi pasien yang mengalami *critical illness* atau *acute illness* terkait Covid-19, dan tidak mengalami ataupun diduga mengalami tromboemboli vena.[19] Ikatan Dokter Indonesia merekomendasikan pemberian antikoagulan profilaksis berdasarkan kriteria inklusi (pasien terkonfirmasi COVID-19 atau PDP (pasien dalam pemantauan) yang membutuhkan perawatan ICU dan setelah dipindahkan dari perawatan ICU; Jumlah platelet >25.000/µL) dan eksklusi (platelet

< 25.000/μL atau ada perdarahan; Pasien bedah saraf atau terdapat perdarahan aktif). Profilaksis



Gambar 4. Algoritma Pemberian Tromboprofilaksis pada Pasien COVID-19[20]

yang direkomendasikan adalah LMWH (lebih direkomendasikan) dan UFH.[19,20]

VII. Prognosis

Faktor prognostik utama pada Covid-19 adalah riwayat penyakit vaskular dan faktor risiko penyakit aterosklerotik (obesitas, tekanan darah tinggi, diabetes). Keberadaan faktor risiko tersebut meningkatkan kemungkinan pasien mengalami Covid-19 berat, dan memperburuk prognosis maupun angka mortalitas.[14] Keadaan seperti usia tua (>65 tahun), merokok, hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronik, dan keganasan dapat meningkatkan risiko pasien mengalami derajat Covid-19 yang lebih berat dan mortalitas yang lebih tinggi. Keberadaan komplikasi Covid-19 seperti trombosis dapat mempengaruhi prognosis dan angka mortalitas pasien. Beberapa literatur menunjukan perbaikan prognosis pada pasien Covid-19 yang diberikan antikoagulan profilaksis untuk mencegah komplikasi tromboemboli. Suatu penelitian juga mendapatkan angka mortalitas 28 hari yang lebih rendah pada kelompok pasien yang mendapat terapi antikoagulan profilaksis.[19,20]

VIII. Simpulan

Koagulopati merupakan salah satu manifestasi klinis dari Covid-19 berat. Keadaan inflamasi yang berat akan menyebabkan peningkatan aktivasi kaskade koagulasi, peningkatan trombin, dan keadaan hiperkoagulasi. Pasien Covid-19 yang memiliki obesitas, kanker, usia tua, laki-laki, gagal jantung, hamil, obesitas, membutuhkan perawatan di unit perawatan intensif, penggunaan ventilasi mekanik, memiliki riwayat tromboemboli, dan tingginya nilai D-dimer memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami gangguan koagulasi sehingga meningkatkan risiko terjadinya kelainan neurologi berupa trombosis di pembuluh darah otak maupun medulla spinalis. Pemberian antikoagulan sebagai tatalaksana dan profilaksis menunjukan adanya perbaikan prognosis pada pasien Covid-19.

Daftar Pustaka

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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(10229):1054–62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

2. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Lancet Haematol. 2020;7(6):e438–e440. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9

3. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. Clin Chim Acta. 2020;507:167–73. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027

4. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T,

Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S, et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. JAMA Neurol. 2020;77(8):1018–027. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065

5. Dogra S, Jain R, Cao M, Bilaloglu S, Zagzag D, Hochman S, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. J Stroke Cerebrovasc Dis.2020;29(8):104984. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104984

6. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. Thromb Res. 2020;192:152–60. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039

7. Castelli R, Gidaro A. Abnormal Hemostatic Parameters and Risk of Thromboembolism Among Patients With COVID-19 Infection. J Hematol. 2020; 9(1-2):1–4. https://doi.org/10.14740/jh636

8. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191:145-47. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013

9. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(6):1421-424. https://doi.org/10.1111/jth.1483

10. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. Stroke Vasc Neurol. 2020;5(3):279–84. https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431

11. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77(6):683–90. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127

12. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med. 2020;46(8):1603-606. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1

13. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological Findings and complications of COVID-19. Am J Hematol. 2020;95(7):834–47. https://doi.org/10.1002/ajh.25829

14. Amalia, L. Hypercoagulation State Induced Spinal Cord Stroke after Cornavirus Disease 19 Infection. J Blood Med. 2021;12:1057–60. https://doi.org/10.2147/JBM.S329449

15. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. Lancet Haematol. 2020;7(5):e362–e363. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5

16. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. J Thromb Thrombolysis. 2020;50(1):72–81. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z

17. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL, et al. Coagulopathy in COVID-19: manifestations and management. Cleve Clin J Med. 2020; 87(8):461–68. https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc024

18. Perry RJ, Smith CJ, Roffe C, Simister R, Narayanamoorthi S, Marigold R, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 associated stroke: a UK multicentre case-control study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(3):242–48. https://doi.org/10.1136/

jnnp-2020-324927

19. Fraiman P, Junior GC, Moro E, Cavallieri F, Zedde M. COVID-19 and cerebrovascular diseases: A systematic review and perspectives for stroke management. Front neurol. 2020;11:574694. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.574694

20. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. Blood Adv. 2021;5(3):872–88. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003763