



Akreditasi PB IDI-2 SKP

# Trombosis pada Pasien COVID-19

**Christine Tan**

Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan, Karawaci, Indonesia

## ABSTRAK

Penyakit *Coronavirus 2019* (COVID-19) memiliki spektrum klinis yang luas. Salah satu gejala berat penyakit ini dan menunjukkan prognosis buruk adalah trombosis. Risiko tinggi trombosis pada COVID-19 ditunjukkan dari peningkatan D-dimer yang merupakan perubahan paling signifikan parameter koagulasi, yang menandakan produksi trombin dan aktivasi fibrinolisis. Namun, D-dimer adalah reaktan fase akut nonspesifik dan dapat meningkat karena penyebab dan inflamasi lain. Identifikasi risiko dini dan tanda trombosis pada pasien COVID-19 dapat mencegah kejadian trombotik dan gagal organ lainnya, memandu tenaga kesehatan pada strategi intervensi awal, dan fokus pada kelompok pasien yang berisiko prognosis buruk.

**Kata kunci:** COVID-19, koagulasi, trombosis

## ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has a broad clinical spectrum. Thrombosis may herald severe symptom and indicates a poor prognosis. Risk of thrombosis in COVID-19 is indicated by increased D-dimer, which is the most significant change in coagulation parameters, indicating thrombin production and fibrinolysis activation. However, D-dimers are nonspecific acute-phase reactants and may increase due to other causes and inflammation. Identifying early risks and signs of thrombosis in COVID-19 patients to prevent thrombotic events and other organ failure, may guide health professionals on early intervention strategies, and to focus on groups of patients at risk of poor prognosis. **Christine Tan. Trombosis in COVID-19**

**Keywords:** Coagulation, COVID-19, thrombosis

## PENDAHULUAN

Penyakit *Coronavirus 2019* (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) pertama kali muncul di Wuhan, Cina, pada Desember 2019.<sup>1</sup> Virus tersebut dinyatakan sebagai pandemi global oleh *World Health Organization* (WHO) dan telah menyebar di lebih dari 200 negara. Pada 22 Februari 2021, sudah tercatat lebih dari 112 juta orang telah terinfeksi dan telah merenggut lebih dari 2,4 juta nyawa secara global. Indonesia telah mencatat lebih dari 1,2 juta kasus positif dengan lebih dari 34.000 kematian.<sup>2</sup>

Pandemi *Coronavirus 2019* (COVID-19) mempunyai spektrum klinis yang sangat luas, mulai dari asimtomatik atau gejala ringan tidak spesifik, seperti demam, batuk kering, dan diare yang bisa terjadi dengan pneumonia

dan dispnea ringan hingga pneumonia berat dengan dispnea, takipnea, dan pertukaran gas terganggu menyebabkan sekitar 5% pasien mengalami sindrom gangguan pernapasan akut (*Acute Respiratory Distress Syndrome/ARDS*), koagulasi intravaskular diseminata (*Disseminated Intravascular Coagulation/DIC*), dan sepsis yang diikuti oleh sindrom disfungsi multiorgan multipel.<sup>3</sup> Koagulopati dalam bentuk tromboemboli vena dan arteri muncul sebagai salah satu gejala berat penyakit ini dan menunjukkan prognosis yang lebih buruk.<sup>4</sup> Di antara beberapa parameter klinis dan biokimia yang terkait dengan prognosis buruk, peningkatan D-dimer merupakan prediktor perkembangan ARDS, kebutuhan untuk masuk ke unit perawatan intensif atau kematian.<sup>5</sup> Respons inflamasi yang tinggi menyebabkan inflamasi melalui mekanisme sitokin, aktivasi komplemen dan endotelitis.<sup>6</sup>

Saat ini, pasien COVID-19 memiliki risiko trombosis yang meningkat signifikan meskipun telah diterapi antikoagulasi.<sup>7</sup> Pemahaman patofisiologi yang lebih baik disertai identifikasi *biomarker* yang memprediksi prognosis penyakit penting untuk mengembangkan strategi intervensi yang tepat. Tinjauan pustaka ini membahas patofisiologi koagulopati dan trombosis pada COVID-19 serta parameter hematologi untuk rekomendasi pengobatan trombosis pada pasien COVID-19.

## PATOFISIOLOGI KOAGULOPATI PADA COVID-19

### Koagulopati Intravaskular Terlokalisasi

Koagulopati terlokalisasi di pembuluh darah paru adalah akibat inflamasi alveolar parah.<sup>8</sup> Perluasan ke sirkulasi sistemik menyebabkan komplikasi mikro-trombotik dan kegagalan

**Alamat Korespondensi** email: christine.tan0321@gmail.com



multiorgan. Pasien berisiko prognosis buruk karena virus di alveoli pada fase awal menyebabkan inflamasi dan trombotik paru mikrovaskular lokal; diikuti disfungsi endotel dan trombo-inflamasi mikrovaskulatur otak, ginjal, dan organ lain yang menyebabkan hiperkoagulasi dan kegagalan organ.<sup>9</sup>

#### Sitokin Inflamasi

Kadar serum beberapa sitokin inflamasi dan kemokin berkaitan dengan penyakit berat dan kematian.<sup>10</sup> Pasien COVID-19 dengan kondisi kritis menunjukkan peningkatan produksi interleukin 6, interleukin 7, faktor nekrosis tumor dan kemokin, seperti C-C motif kemokin ligand 2 (CCL2), C-C motif kemokin ligand 3 (CCL3) dan reseptor interleukin 2 terlarut.<sup>11</sup> Pelepasan sitokin yang berlebihan berkontribusi pada trombotik dengan mengaktifkan monosit, neutrofil, dan endotel.<sup>12</sup>

#### Aktivasi dan Disfungsi Endotel

Peningkatan signifikan VWF dan FVIII menunjukkan aktivasi endotel.<sup>13</sup> Aktivasi dan disfungsi endotel pada COVID-19 dapat terjadi melalui sitokin inflamasi yang dihasilkan di interstitium paru, aktivasi komponen komplemen dalam darah, atau sebagai akibat langsung dari infeksi SARS-CoV-2 pada sel endotel melalui reseptor ACE2.<sup>14</sup> Endotelitis merupakan penyebab utama trombotik.<sup>15</sup> Jenis kelamin laki-laki, obesitas, hipertensi, dan diabetes adalah faktor prognosis buruk untuk COVID-19 karena adanya disregulasi endotel pada fase awal.<sup>16</sup>

#### Fagosit Mononuklear

Monosit dan makrofag memiliki peran penting dalam inflamasi dan trombotik pada COVID-19.<sup>17</sup> Dalam cairan bronkoalveolar pasien COVID-19 berat, 80% adalah fagosit mononuklear dibandingkan dengan 60% pada kasus ringan dan 40% pada kasus sehat.<sup>18</sup> Terdapat makrofag yang diturunkan dari monosit dengan jumlah banyak pada pasien COVID-19 berat.<sup>19</sup> Pasien COVID-19 yang membutuhkan rawat intensif tercatat memiliki peningkatan signifikan monosit CD14+ dan CD16+ yang memproduksi IL-6 dalam sel darah tepi.<sup>20</sup> Monosit yang bersirkulasi memproduksi TNF- $\alpha$  dan IL-6 secara berkelanjutan.<sup>21</sup> Adanya makrofag, IL-6 dikaitkan dengan berkurangnya limfosit dari jaringan limfoid.<sup>22</sup> Monosit yang diaktifkan dengan cepat mengatur ekspresi faktor jaringan, sehingga memicu kaskade koagulasi

yang menyebabkan produksi trombin dan akhirnya menyebabkan pembentukan trombus, aktivasi *platelet* dan amplifikasi jalur pro-inflamasi, terutama melalui *proteinase-activated receptor* (PAR).<sup>23</sup>

#### Perangkap Ekstraseluler Neutrofil (Neutrophil Extracellular Trap/NET)

Neutrofilia dan peningkatan rasio neutrofil-limfosit adalah prediktor prognosis buruk.<sup>24</sup> NET menyebabkan kerusakan organ, trombotik, dan kematian.<sup>24</sup> Infiltrasi neutrofil di kapiler paru menunjukkan bahwa aktivasi neutrofil dan pembentukan NET yang salah dapat menyebabkan "badai sitokin" dan kondisi pasien COVID-19 yang lebih parah.<sup>25</sup>

#### Mikroangiopati yang Dimediasi Komplemen

Aktivasi komplemen terjadi dalam serum dan jaringan paru.<sup>26</sup> Disregulasi aktivasi komplemen terjadi pada pasien COVID-19 berat.<sup>27</sup> Mikroangiopati trombotik dan trombus hialin ditemukan dalam pembuluh darah kecil paru dan organ lainnya.<sup>28</sup> Hiperaktivasi komplemen dan peningkatan kadar C5a plasma secara signifikan dialami oleh pasien COVID-19.<sup>29</sup> Disregulasi aktivasi sistem komplemen merupakan kontributor utama "badai sitokin", terutama melalui efek pro-inflamasi dari anafilatoksin C3a dan C5a.<sup>30</sup>

#### Disregulasi Sistem Renin Angiotensin (*Renin Angiotensin System/RAS*)

SARS-CoV-2 menggunakan protein *Spike* (S) dan terikat dengan enzim *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) di sel membran untuk masuk ke dalam sel.<sup>31</sup> SARS-CoV-2 memiliki afinitas tinggi untuk ACE2 dan pengikatan tersebut mengakibatkan hilangnya ACE2 karena internalisasi virus dan pelepasan ACE2. Penurunan ACE2 menyebabkan penurunan degradasi ANGI yang mengakibatkan kelebihan ikatan ANGI ke reseptor angiotensin tipe I dan meningkatkan cedera paru.<sup>32</sup> ANGI yang mengikat reseptor angiotensin tipe I dapat menstimulasi pelepasan IL-6 yang menyebabkan "badai sitokin".<sup>33</sup> Pasien COVID-19 dengan hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan diabetes memiliki prognosis lebih buruk yang terkait dengan penurunan ekspresi ACE2.<sup>34</sup> ANGI menginduksi faktor jaringan dan ekspresi *inhibitor* aktivator plasminogen I oleh sel endotel melalui reseptor angiotensin tipe I yang berkontribusi pada hiperkoagulasi.<sup>35</sup>

#### MANIFESTASI KLINIS

Penelitian menemukan 53,3% pasien COVID 19 mengidap trombotik vena dalam (DVT),<sup>36</sup> umumnya di femoropopliteal (55%) dan vena brakial-aksilaris. Trombotik vena dan

Tabel 1. Skor prediksi Padua untuk klasifikasi risiko tromboemboli vena<sup>38</sup>

Faktor	Skor
Kanker aktif	3
Riwayat tromboemboli vena	3
Mobilitas berkurang	3
Kondisi trombofilik yang diketahui	3
Riwayat trauma atau operasi ( $\leq 1$ bulan)	2
Usia $\geq 70$ tahun	1
Gagal jantung atau pernapasan	1
Infark miokard akut atau <i>stroke</i> iskemik	1
Infeksi akut atau penyakit reumatologi	1
Obesitas (IMT $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	1
Sedang dalam pengobatan hormonal	1

Nilai: Total skor  $< 4$  = risiko rendah;  $\geq 4$  = risiko tinggi

Tabel 2. Sistem penilaian *overt* KID dan SIC berdasarkan ISTH<sup>41</sup>

	Skor	ISTH <i>overt</i> KID	SIC
Jumlah trombosit ( $\cdot 10^9$ / L)	2	$< 50$	$< 100$
	1	$\geq 50, < 100$	$\geq 100, < 150$
Produk degradasi fibrin/D-dimer	3	Peningkatan kuat	
	2	Peningkatan sedang	
Waktu protrombin	2	$\geq 6$ detik	$> 1,4$ detik
	1	$\geq 3$ detik, $< 6$ detik	$> 1,2$ detik, $\leq 1,4$ detik
Fibrinogen (g/mL)	1	$< 100$	-
Skor <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> (SOFA)	2	-	$\geq 2$
	1	-	1
<b>Skor Total</b>		$\geq 5$	$\geq 4$



arteri ekstremitas bawah berkembang pada hari ketiga masuk rumah sakit yang menggambarkan beban trombotik yang agresif.<sup>37</sup> Skor prediksi Padua (**Tabel 1**) digunakan untuk menilai risiko tromboemboli vena. Risiko rendah didefinisikan dengan skor <4; skor  $\geq 4$  menandakan perlunya tromboprolifaksis.<sup>38</sup>

Emboli paru pada pasien COVID-19 bersifat kompleks dan dapat muncul tanpa faktor risiko lain, sehingga rumit karena tumpang tindih dengan gejala pernapasan lainnya.<sup>39</sup> Koagulasi intravaskular diseminata (KID) berpotensi menjadi fase akhir COVID-19 yang dapat disebabkan oleh sepsis.<sup>40</sup> Skrining untuk *overt* KID saat masuk unit perawatan intensif dikaitkan dengan mortalitas yang lebih rendah. Namun, pasien dengan koagulopati lanjut termasuk *overt* KID berdasarkan kriteria ISTH, mungkin mengalami progresi penyakit yang tidak dapat dicegah dengan terapi antikoagulan. Oleh karena itu, *Scientific and Standardization Committee* (SSC) membuat kategori baru yang mengidentifikasi fase KID sebelumnya, yaitu *sepsis-induced coagulopathy* (SIC). Kriteria diagnosis SIC penting untuk memfasilitasi deteksi dini dan memberi panduan kriteria inklusi diagnosis KID. Sistem penilaian sekuensial "dua langkah" untuk deteksi dini KID terdiri dari skrining pertama dengan skor SIC dan langkah kedua pada pasien yang memenuhi kriteria SIC, skor *overt* KID dikalkulasikan.<sup>41</sup>

Cedera miokard dapat terjadi, terutama pada pasien yang sudah memiliki penyakit kardiovaskular.<sup>42</sup> Inflamasi sistemik dan tekanan akibat peningkatan aliran darah koroner menyebabkan pecahnya plak mengakibatkan infark miokard.<sup>43</sup> Cedera jantung akut ditandai dengan peningkatan troponin I serta peningkatan ST yang signifikan. Pasien COVID-19 memiliki prevalensi cedera miokard yang lebih tinggi, terutama pada pasien yang dirawat di unit perawatan intensif dan merupakan faktor prognosis buruk pada

kondisi kritis.<sup>3</sup>

Pasien COVID-19 yang sudah memiliki penyakit serebrovaskular berisiko *stroke* lebih tinggi. Penelitian di Wuhan menemukan bahwa 5,7% pasien dengan penyakit berat mengalami *stroke* dan 4 pasien di antaranya mengalami *stroke* iskemik.<sup>44</sup>

#### FAKTOR RISIKO

Faktor terkait pasien, pneumonia, dan SARS-CoV-2 dapat meningkatkan risiko komplikasi trombotik secara signifikan.<sup>45</sup> Faktor risiko gejala berat adalah usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, dan adanya penyakit penyerta.<sup>46</sup> Pasien usia lanjut dan yang memiliki penyakit penyerta berisiko tinggi terhadap komplikasi COVID-19 dan trombosis.<sup>45</sup> Faktor risiko prognosis buruk lain adalah limfopenia, leukositosis, peningkatan alanin aminotransferase, laktat dehidrogenase, troponin I, kreatin kinase, serum feritin, IL-6, PT, kreatinin, dan prokalsitonin.<sup>47</sup>

#### DIAGNOSIS

Salah satu tanda laboratorium paling awal dan paling umum pada pasien COVID-19 yang membutuhkan rawat inap adalah peningkatan D-dimer yang disebabkan oleh degradasi fibrin.<sup>48</sup> D-dimer tinggi tidak spesifik dan sering dikaitkan dengan berbagai kondisi medis, seperti infeksi dan trauma.<sup>49</sup> D-dimer adalah tanda prognosis buruk dan dikaitkan dengan perjalanan penyakit kritis dan mortalitas yang lebih tinggi.<sup>50</sup> Studi hubungan keparahan infeksi COVID-19 dengan tingkat D-dimer menyarankan *cut-off* 0,5 mg/L lebih sering terjadi pada pasien dengan penyakit berat.<sup>51</sup> Studi lain menunjukkan D-dimer 3,5 kali lipat lebih tinggi pada pasien dengan penyakit berat dibandingkan yang tidak.<sup>52</sup> Pasien dalam kondisi stabil dengan suspek emboli paru dapat dievaluasi dengan D-dimer jika memiliki probabilitas klinis rendah atau menengah untuk tromboemboli vena. Namun, banyak pasien COVID-19 memiliki tingkat D-dimer tinggi karena penyebab lain, seperti inflamasi,

koagulasi intravaskular diseminata, usia lanjut atau infeksi, yang menunjukkan perlunya CT angiografi paru sebagai langkah awal.<sup>53</sup> Dalam kasus keadaan inflamasi membaik dan tingkat D-dimer tinggi secara tidak proporsional, harus dipertimbangkan tromboemboli paru.<sup>54</sup>

Waktu protrombin sedikit lebih tinggi pada pasien di unit perawatan intensif (12,2 detik) dibandingkan pasien yang tidak (10,7 detik).<sup>51</sup> Studi melaporkan waktu protrombin secara signifikan lebih tinggi (>16 detik) pada pasien yang meninggal dibandingkan pasien yang membaik.<sup>4</sup>

Rata-rata nilai waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT) adalah normal dalam penelitian di Dublin,<sup>8</sup> Perancis,<sup>13</sup> Cina,<sup>55</sup> dan dua kelompok pasien Italia.<sup>52,56</sup> Penelitian di Cina menunjukkan hasil aPTT dalam batas atas normal dan aPTT meningkat pada pasien yang meninggal.<sup>55</sup>

Konsentrasi fibrinogen meningkat dengan median 6,99 g/L pada pasien Perancis<sup>13</sup> dan 4,7 g/L pada pasien Dublin.<sup>8</sup> Peningkatan fibrinogen cenderung lebih rendah pada pasien yang meninggal dan terkait dengan penurunan tingkat antitrombin; menunjukkan bahwa status hiperkoagulasi terkait dengan perjalanan infeksi COVID-19 berat dapat dikaitkan dengan prognosis.<sup>57</sup>

Studi melaporkan 46,6% pasien COVID-19 yang dirawat di unit perawatan intensif, menggunakan ventilasi mekanis atau meninggal memiliki jumlah trombosit <150×10<sup>9</sup>/L.<sup>51</sup> Studi lain melaporkan bahwa jumlah trombosit <100×10<sup>9</sup>/L lebih sering terlihat pada pasien meninggal daripada yang membaik (20% vs 1%).<sup>4</sup> Trombositopenia berat adalah tanda prognosis buruk. Mekanisme trombositopenia karena infeksi virus adalah perkembangan autoantibodi dan kompleks imun yang memediasi pembersihan, infeksi langsung pada sel induk/progenitor hematopoetik dan keturunan megakariositik melalui CD13 atau CD66a yang mengakibatkan penurunan produksi *platelet*, serta aktivasi patologis jalur koagulasi dan konsumsi trombosit.<sup>58</sup>

Rasio *hazard* untuk emboli paru tidak hanya bergantung pada D-dimer, tetapi juga pada aktivitas faktor VIII plasma dan von Willebrand (vWF).<sup>59</sup> Analisis antitrombin, faktor V dan VIII,

Tabel 3. Faktor risiko<sup>45</sup>

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 <i>inhibitor</i> aktivator plasminogen tipe I
Imobilisasi		



serta faktor vWF menunjukkan peningkatan pada antigen vWF.<sup>13</sup>

Antikoagulan lupus ditemukan pada 91,2% pasien COVID-19, aPTT memanjang dan aktivitas faktor VIII meningkat.<sup>60</sup> Pada pasien COVID-19 di unit perawatan intensif di Italia rata-rata konsentrasi antitrombin rendah dan antigen bebas protein S sedikit menurun, tetapi konsentrasi vWF (rata-rata antigen vWF 529 unit/dL) dan aktivitas kofaktor *ristocetin* vWF (rata-rata 387 unit/dL) sangat tinggi. Peningkatan tersebut menunjukkan stimulasi dan kerusakan endotel dengan pelepasan vWF dari badan Weibel-Palade yang merupakan butiran penyimpanan dalam sel endotel vaskular yang mengandung vWF dan protein lain, termasuk aktivator plasminogen jaringan dan P-selektin.<sup>61</sup>

Jumlah neutrofil lebih tinggi pada pasien yang membutuhkan perawatan intensif (ANC 4,2 vs 2,6 × 10<sup>9</sup>/L, p = 0.17).<sup>62</sup> Dalam penelitian di Wuhan terhadap pasien COVID-19 yang meninggal, jumlah neutrofil meningkat sebelum kematian pada 87,5% pasien.<sup>63</sup>

Dalam laporan *China Medical Treatment Expert Group* untuk COVID-19, 83,2% memiliki limfositopenia saat masuk rumah sakit.<sup>51</sup> Limfopenia merupakan tanda konsisten prognosis buruk.<sup>64</sup> Dibandingkan dengan pasien yang sembuh di Wuhan, pasien yang meninggal menunjukkan penurunan jumlah limfosit (0,63 vs 1,0 × 10<sup>9</sup>/L) dan penurunan persentase limfosit.<sup>57</sup> Studi menunjukkan jumlah limfosit terendah adalah pada hari ke-7 onset penyakit pada pasien yang sembuh atau membaik, sedangkan limfopenia yang berat diamati sampai meninggal pada pasien yang tidak membaik.<sup>4</sup>

Rasio neutrofil-limfosit memiliki signifikansi prognosis untuk syok septik, pankreatitis, kanker pankreas, dan bakteremia.<sup>65</sup> Peningkatan jumlah neutrofil dalam pengaturan limfopenia menjadi tanda sensitif dari inflamasi fase awal dan stres fisiologis.<sup>66</sup> Penelitian menunjukkan bahwa 46,1% pasien tidak parah dengan rasio neutrofil-limfosit >3,3 dan usia > 49,5 akan berubah menjadi pasien dengan kondisi berat dalam rata-rata 6,3 hari.<sup>67</sup> Penelitian lain mengaitkan rasio neutrofil-limfosit 2,973 (sensitivitas 75,8%, spesifisitas 66,8%) dengan progresi penyakit.<sup>68</sup>

Tidak ada abnormalitas signifikan terkait sel darah merah dan anemia. Namun, ada kecenderungan anemia lebih buruk pada pasien dengan penyakit berat,<sup>62</sup> dengan median hemoglobin 13,2 g/dL pada pasien yang membutuhkan unit perawatan intensif dibandingkan 14,2 g/dL pada pasien yang tidak membutuhkan unit perawatan intensif. Mayoritas pasien menunjukkan jumlah hemoglobin yang normal.

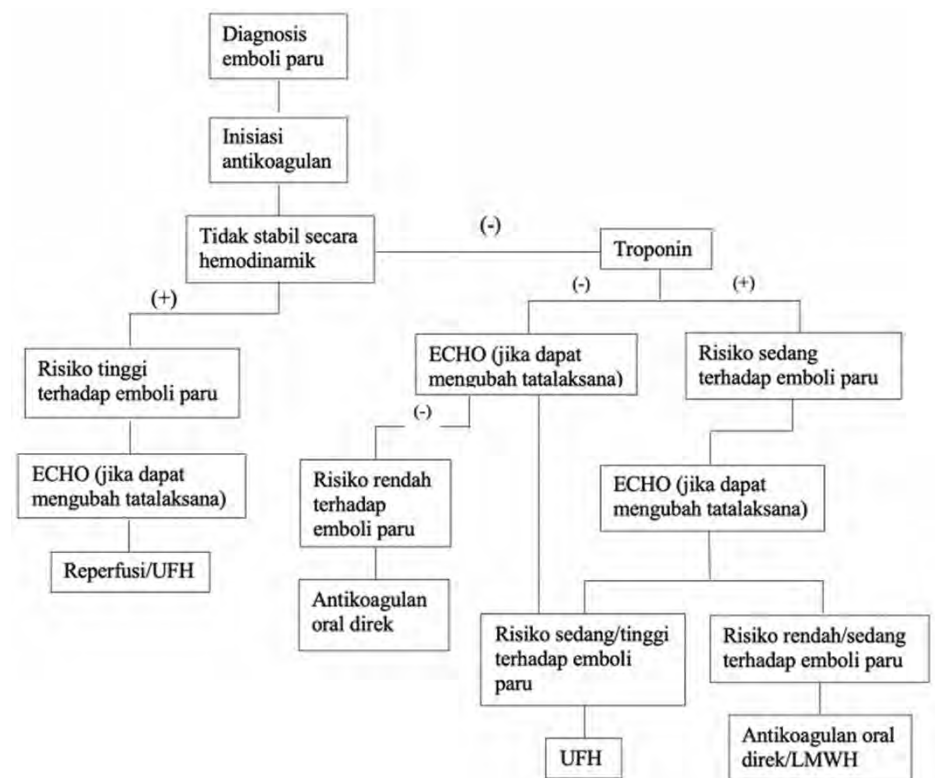
Pendekatan diagnostik emboli paru berbeda antara pasien stabil dan tidak stabil.<sup>69</sup> Pasien tidak stabil memerlukan CT angiografi paru yang merupakan metode radiografi pilihan.<sup>70</sup> Mobilisasi pasien kondisi kritis untuk pemeriksaan radiografi dapat membebani dan menempatkan pasien dan sekitarnya pada risiko kontaminasi.<sup>70</sup> Ekokardiografi Trans Torakal (TTE) dan troponin merupakan bagian dari pemeriksaan pasien yang tidak stabil. TTE dapat mengindikasikan disfungsi atau trombus ventrikel kanan.<sup>70</sup> Peningkatan troponin mengindikasikan infeksi berat<sup>4</sup> dan merupakan tanda cedera miokard.<sup>71</sup> Oleh karena itu, tes ekokardiografi yang tidak normal atau tingkat troponin yang tinggi pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan penyakit paru yang berat, "badai sitokin" yang terkait

dengan viremia, dan efek sistemik.<sup>70</sup>

Skintigrafi V/P (ventilasi/perfusi paru) dapat digunakan pada pasien stabil dengan suspek emboli paru.<sup>70</sup> Namun, pemeriksaan ini dapat menyebabkan tenaga radiografi terpapar sekresi aerosol akibat kebocoran aerosol ke dalam ruangan dan karena pasien sering batuk setelah inhalasi. CT angiografi paru tetap merupakan pemeriksaan radiografi utama dan merupakan pilihan yang lebih baik.<sup>72</sup>

Ultrasonografi kompresi menunjukkan DVT hanya pada 30-50% pasien emboli paru, tetapi memiliki sensitivitas >90% dan spesifisitas ≥95% untuk DVT proksimal yang bergejala.<sup>73</sup> D-dimer rendah dapat membantu menyingkirkan diagnosis DVT.<sup>70</sup> Namun, secara klinis, ultrasonografi kompresi adalah metode pilihan, mulai dari USG proksimal dan jika hasil negatif, USG seluruh tungkai memiliki sensitivitas 96-99% dan spesifisitas 99,8% untuk DVT ekstremitas bawah.<sup>74</sup>

Pada pemeriksaan patologi, umum ditemukan kerusakan alveolar difus pada pasien COVID-19.<sup>75</sup> Histopatologi paru pasien COVID-19 menunjukkan kerusakan alveolar difus, trombosis mikrovaskular paru, nekrosis



Bagan. Algoritme penanganan emboli paru pada pasien COVID-19<sup>70</sup>



kelenjar getah bening mediastinal dan limpa, dan trombosis pembuluh darah kecil di banyak organ.<sup>76</sup> COVID-19 adalah penyakit menular dengan angka reproduksi rata-rata ( $RO$ ) 3,28 yang menunjukkan penularan virus oleh pasien positif dalam populasi tidak terinfeksi.<sup>77</sup> Setiap pemeriksaan fisik, tes laboratorium atau pemeriksaan radiologi, termasuk CT angiografi paru atau ekokardiografi membutuhkan perlindungan penuh tenaga kesehatan. Selain itu, semua mesin harus disterilisasi setelah digunakan sehingga proses tersebut memakan waktu dan dapat menambah beban pada sistem perawatan kesehatan yang sudah gawat.

### TATALAKSANA

Penatalaksanaan utama adalah mengobati penyebab yang mendasari. Namun, pengobatan COVID-19 tetap eksperimental hingga saat ini, sehingga sangat penting untuk dapat menatalaksana koagulopati terkait COVID-19 dengan tepat. Pasien COVID-19 bervariasi, dari asimtomatik hingga penyakit berat yang memerlukan perawatan di unit perawatan intensif.<sup>4</sup> Oleh karena itu, pengobatan tromboemboli vena harus disesuaikan dengan kondisi infeksi, keparahan tromboemboli vena, dan status umum.<sup>78</sup>

Antikoagulasi terapeutik penting untuk pengobatan trombosis dan emboli paru. Untuk pengobatan tromboemboli vena di unit perawatan intensif atau pada pasien

yang tidak stabil, UFH direkomendasikan karena mode kerja yang pendek dan tidak ada interaksi yang diketahui dengan pengobatan COVID-19.<sup>79</sup> Jika ketidakstabilan hemodinamik disebabkan oleh penyakit infeksi dan bukan karena tromboemboli vena, trombolisis bukan pengobatan pilihan. Salah satu indikasi emboli paru sebagai penyebab ketidakstabilan hemodinamik adalah fungsi ventrikel kanan jantung.

LMWH (*Low Molecular Weight Heparin*) atau antikoagulan oral direkomendasikan sebagai terapi emboli paru yang stabil.<sup>70</sup> LMWH diberikan secara subkutan satu atau dua kali sehari dan tidak memerlukan pemantauan ketat.<sup>79</sup> Antikoagulan oral, seperti *warfarin*, *inhibitor trombin* direk, *dabigatran* dan faktor *Xa inhibitor apixaban*, *rivaroxaban*, *edoxaban*, dan *betrixaban* tidak direkomendasikan untuk pengobatan trombosis pasien COVID-19 karena dapat berinteraksi dengan terapi antivirus.<sup>79</sup>

Filter vena kava interior direkomendasikan pada pasien emboli paru akut tertentu, kontraindikasi absolut pada antikoagulasi dan kasus berulang pada pemberian antikoagulan yang tepat.<sup>69</sup> Stoking kompresi tidak direkomendasikan untuk pengobatan DVT.<sup>80</sup>

Dalam kasus ARDS terkait COVID-19 berat, digunakan aktivator plasminogen jaringan rekombinan secara intravena.<sup>81</sup> Temuan infeksi

sel endotel, endotelitis, dan mikrotrombosis dapat mengarah pada pengobatan tambahan yang lebih spesifik dengan obat stabilisasi endotel, seperti anti-inflamasi, antisisitokin, *ACE inhibitor*, dan statin.<sup>45</sup>

### PROFILAKSIS

*European Society of Cardiology* menekankan pentingnya induksi segera terapi antikoagulan pada semua pasien suspek emboli paru dengan probabilitas klinis emboli paru yang tinggi atau sedang, saat pemeriksaan diagnostik berlangsung.<sup>69</sup> Panduan ini relevan untuk pasien COVID-19 karena kemungkinan diagnosis tertunda oleh proteksi tim medis, sterilisasi mesin, dan kesulitan pemindahan pasien tidak stabil secara hemodinamik atau pasien yang terintubasi keluar dari unit perawatan intensif.

Pedoman dari Inggris merekomendasikan profilaksis VTE dengan LMWH untuk semua pasien berisiko tinggi serta mempertimbangkan diagnosis emboli paru pada pasien dengan penurunan oksigenasi, gangguan pernapasan, dan penurunan tekanan darah secara mendadak.<sup>82</sup>

*International Society on Thrombosis and Hemostasis* (ISTH) dan *American Society of Hematology* (ASH) menyarankan LMWH profilaksis pada semua pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit jika tidak ada kontraindikasi (perdarahan aktif dan jumlah

**Tabel 4.** Pedoman dan rekomendasi terkini mengenai antikoagulasi profilaksis dan terapeutik dari berbagai institusi<sup>83-87</sup>

Sumber	Rekomendasi Antikoagulasi Profilaksis	Rekomendasi Antikoagulasi Terapeutik
International Society of Thrombosis & Hemostasis <sup>83</sup>	Semua pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, termasuk pasien dalam kondisi tidak kritis, tanpa kontraindikasi (perdarahan aktif dan jumlah trombosit < 25 × 10 <sup>9</sup> /L) Abnormalitas PT dan PTT tidak dianggap kontraindikasi.	
American Society of Hematology <sup>84-85</sup>	Semua pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. LMWH dan fondaparinux (disarankan UFH untuk mengurangi kontak) tanpa peningkatan risiko perdarahan	Pasien diintubasi yang memiliki temuan klinis dan laboratorium mendadak yang konsisten dengan emboli paru, terutama jika X-ray dada dan/atau tanda inflamasi stabil atau membaik Pasien dengan temuan pemeriksaan fisik yang sesuai dengan trombosis, seperti tromboflebitis superfisial, iskemia perifer atau sianosis, trombosis filter dialisis, tubing atau kateter atau retiform purpura Pasien gagal pernapasan, terutama jika D-dimer dan/atau fibrinogen sangat tinggi tanpa penyebab lain yang teridentifikasi, seperti ARDS
Thrombosis UK <sup>86</sup>	Untuk CrCl > 30 mL/menit: LMWH atau fondaparinux Untuk CrCl < 30 mL/min atau gagal ginjal akut: UFH 5000 unit SC BD atau TDS atau LMWH dosis dikurangi Semua pasien yang sepenuhnya terimobilisasi dapat diberi kompresi pneumatik dengan farmakologi tromboprofilaksis Tromboprofilaksis mekanis digunakan jika trombosit < 30 × 10 <sup>9</sup> /L atau perdarahan	
National Institute for Public Health of the Netherlands <sup>87</sup>	Semua pasien (suspek) COVID-19 dirawat di rumah sakit, terlepas dari skor risiko	Pasien dengan D-dimer < 1,000 µg/L saat dirawat inap dan meningkat hingga 2,000-4,000 µg/L, bila pemeriksaan radiologi tidak memungkinkan, LMWH dosis terapeutik dapat dipertimbangkan jika risiko perdarahan tidak melewati batas Pasien dengan D-dimer sangat meningkat saat dirawat inap (2,000-4,000 µg/L), uji D-dimer harus diulangi dalam 24-48 jam untuk deteksi peningkatan lebih lanjut dimanapemeriksaan radiologi untuk DVT, emboli paru, atau antikoagulasi empiris, harus dipertimbangkan



trombosit  $<25 \times 10^9/L$ .<sup>79</sup>

Pada pasien COVID-19 berisiko tromboemboli yang meskipun telah diobati dengan antikoagulan, koagulopati trombotik, dan dimer D sangat tinggi tanpa bukti perdarahan klinis, beberapa institusi merekomendasikan dosis profilaksis antikoagulasi yang lebih tinggi seperti *enoxaparin* 0,5 mg/kg BD atau

*enoxaparin* 1 mg/kg OD.<sup>70</sup>

#### SIMPULAN

COVID-19 adalah penyakit yang berkepanjangan, kompleks, dan terkadang fatal, tetapi sebagian besar pasien dapat membaik. Beberapa komplikasi dapat mempengaruhi prognosis. Penyakit trombosis umum terjadi pada pasien rawat inap dan

merupakan penyebab kematian yang dapat dicegah. Oleh karena itu, memastikan risiko dini dan identifikasi tanda trombosis sangat penting untuk mencegah kejadian trombotik dan gagal organ dengan pemberian trombo profilaksis atau antikoagulasi adekuat sesegera mungkin.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33.
2. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. 2020. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81.
4. 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.
5. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, Luisi MLE, Pancani S, Semeraro V, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *ERJ Open Res.* 2020;6(2):00260-2020.
6. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine storm in COVID-19 – Immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front. Immunol.* 2020;11:1648.
7. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020;192:152-60.
8. Fogarty H, Townsend L, Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1044-9.
9. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio A, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020;22(2):95-7
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497-506.
11. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2020;20:963.
12. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: A keyrole for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:355-62.
13. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-98.
14. Montel V, Kwon H, Prado P, Hagelkruys A, Wimmer R, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell.* 2020;181(4):905-13.e7.
15. Varga Z, Flammer A, Steiger P, Haverecker M, Andermatt R, Zinkernagel A, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395(10234):1417-8.
16. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MAL, Agnoletti C, Bengolea A. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE.* 2020;15(11):e0241955.
17. Gómez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A, Martínón-Torres F. Role of monocytes/macrophages in COVID-19 pathogenesis: Implications for therapy. *Infect Drug Resist.* 2020;13:2485-93.
18. Lai M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Zu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:842-4.
19. Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al. Overly exuberant innate immune response to SARS-CoV-2 infection. *Cell Host & Microbe*-D-20-00205. 2020.
20. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, et al. COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. *J Leukoc Biol.* 2020;109(1):13-22.
21. Giamarellos-Bourboulis E, Netea M, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992–1000.e3.
22. Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, Tan Y, et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *medRxiv*.2020
23. Foley J, Conway E. Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circ. Res.* 2016;118(9):1392–408.
24. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Guo M, Madison J, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(11):e138999.
25. Barnes B, Adrover J, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford J, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extra- cellular traps. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200652.
26. Jiang Y, Zhao G, Song N, Li P, Chen Y, Guo Y, et al. Blockade of the C5a-C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4- transgenic mice infected with MERS-CoV. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1):77
27. Song C, FitzGerald G. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest.* 2020;130(8):3950-3.
28. Yao X, Li T, Hen Z, Ping Y, Liu H, Yu S, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411-7.
29. Gao T, Zhang X, Li H, Zhu L, Liu H, Dong Q, et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *medRxiv [Internet].* 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.29.20041962v3>
30. Rodrigues PRS, Alrubayyi A, Pring E, Bart VMT, Jones R, Coveney C, et al. Innate immunology in COVID-19 – a living review. Part II: Dysregulated inflammation drives immunopathology. *Oxf Open Immunol.* 2020;1(1):iqaa005.



31. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-90.
32. Zores F, Rebeaud M. COVID and the renin-angiotensin system: Are hypertension or its treatments deleterious? *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7. 2020;7:71.
33. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020;133:155151.
34. Tikellis C, Thomas M. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin-angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294. doi: 10.1155/2012/256294.
35. 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.
36. Marone E, Rinaldi L. Upsurge of deep venous thrombosis in patients affected by COVID-19: preliminary data and possible explanations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(4):694-5.
37. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Venous thrombosis and arteriosclerosis obliterans of lower extremities in a very severe patient with 2019 novel coronavirus disease: A case report. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):229-32.
38. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2450-7.
39. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2:e200067.
40. Iba T, Nisio M, Levy J, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: A retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 2017;7:e017046.
41. Iba T, Levy J, Warkentin T, Thachil J, Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1989-94.
42. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):751-3.
43. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:247-50.
44. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1-9.
45. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620938149.
46. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.
47. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223): 507-13.
48. Eljilany I, Elzouki AN. D-dimer, fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 patients with suspected venous thromboembolism: A narrative review. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:455-62.
49. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019;94(7):833-9.
50. G Lippi, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb. Haemost.* 2020;120(5):876-8.
51. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
52. 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;18:844-7.
53. Johnson E, Schell J, Rodgers G. The D- dimer assay. *Am J Hematol.* 2019;94(7):833-9.
54. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, Zhang H, Zhao X, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: A retrospective analysis. *Infect Dis.* 2020;1-10.
55. 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):1421-4.
56. Pavoni V, Gianesello L, Pazzi M, Stera C, Meconi T, Frigieri F. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):281-6.
57. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y, Shan J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A retrospective study. *Chin Med J.* 2020;133(11):1261-7.
58. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1514-6.
59. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19. *Circulation* 2020;142:184-6.
60. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart D, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(3):288-90.
61. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1738-42.
62. Fan B, Chong V, Chan S, Lim G, Lim K, Tan G, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):131-4.
63. Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;94:128-32.
64. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:33.
65. Zhou Y, Wei Q, Fan J, Cheng S, Ding W, Hua Z. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis containing 8252 patients. *Clin. Chim Acta.* 2019;479:181-9.
66. Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020;148:139.
67. Yang A, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int. Immunopharmacol.* 2020;84:106504.
68. Long L, Zeng X, Zhang X, Xiao W, Guo E, Zhan W, et al. Short-term outcomes of coronavirus disease 2019 and risk factors for progression. *Eur Respir J.*



2020;55(5):2000990.

69. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
70. Tal S, Spectre G, Kornowski R, Perl L. Venous thromboembolism complicated with COVID-19: What do we know so far? *Acta Haematol.* 2020;143(5):417-424.
71. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):1-8.
72. Zuckier L, Moadel R, Haramati L, Freeman L. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *J Nucl Med.* 2020;61(5):630-1.
73. Weg J, Froehlich J. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):243.
74. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3226-56.
75. Liu Q, Wang R, Qu G, Wang Y, Liu P, Zhu Y, et al. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2020;36:21-3
76. Maiese A, Manetti AC, Russa RL, Paolo MD, Turillazzi E, Frati P, et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: A literature review. *Forensic Sci Med Pathol.* 2021; 17(2): 279–296.
77. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020;27(2):taaa021.
78. Vikas Aggarwal V, Nicolais CD, Lee A, Bashir R. Acute management of pulmonary embolism [Internet]. 2017. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/10/23/12/12/acute-management-of-pulmonary-embolism>
79. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73.
80. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells P. Venous thromboembolism: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2018; 320(15):1583-94.
81. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost.* 2020;10.1111/jth.14828.
82. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.
83. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. 2020;18(5):1023-6.
84. Kreuziger LB, Lee A, Garcia D, Cuker A, Cushman M, DeSancho M, et al. COVID-19 and VTE/anticoagulation: Frequently asked questions [Internet]. COVID-19 and VTE-Anticoagulation - Hematology.org. 2021 [cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
85. Lee AYY, deSancho M, Pai Menaka, Huisman M, Moll S, Ageno W, et al. COVID-19 and pulmonary embolism: Frequently asked questions [Internet]. COVID-19 and VTE-Anticoagulation – Hematology.org. 2021 [cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-pulmonary-embolism>
86. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020. *Thrombosis UK.* 2020
87. Oudkerk M, Büller H, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McLoud T, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. 2020;297(1):216-22.