



Effectiveness of Anticoagulants in Reducing D-Dimer Levels in COVID-19 Patients: A Retrospective Study

Lelly Winduhani Astuti^{1*}, Shofiatul Fajriah², Fentyana Rilawati³, Nurul Istiqomah⁴

^{1,3} Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, IIK BHAKTA Kediri, Kota Kediri, Indonesia.

² Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, IIK BHAKTA Kediri, Kota Kediri, Indonesia.

⁴ Program Studi D3 Farmasi, Fakultas Farmasi, IIK BHAKTA Kediri, Kota Kediri, Indonesia.

*E-mail: lelly1904k@gmail.com

Article Info:

Received: 30 Desember 2024
in revised form: 18 Januari 2025
Accepted: 24 Januari 2025
Available Online: 31 Januari 2025

Keywords:

Anticoagulant;
COVID-19;
Hypercoagulopathy;
D-Dimer

Corresponding Author:

Lelly Winduhani Astuti
Program Studi Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi
IIK BHAKTA Kediri
Kota Kediri
Indonesia
E-mail: lelly1904@gmail.com

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an acute respiratory infection caused by the SARS-CoV-2 virus. SARS-CoV-2 infection is often associated with blood clotting disorders, both at the microvascular and macrovascular levels due to hypercoagulability. Changes in blood clotting status are indicated by high levels of D-dimer and fibrinogen. The study aimed to evaluate the effectiveness of three anticoagulant therapies in reducing D-dimer levels in COVID-19 patients. The research employed an observational analytical method with a retrospective cross-sectional study design. The results showed significant differences in D-dimer reduction among the treatment groups. The mean reductions in D-dimer levels for patients receiving anticoagulant therapy with heparin, enoxaparin, and fondaparinux were 1.397 µg/L, 2.607 µg/L, and 2.855 µg/L, respectively. Statistical analysis indicated a significant difference among the groups ($P < 0.05$). It can be concluded that fondaparinux demonstrated a greater reduction in D-dimer levels compared to heparin and enoxaparin.



This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

How to cite (APA 6th Style):

Astuti, L.W., Fajriah, S., Rilawati, F., Istiqomah, N. (2025). Effectiveness of Anticoagulants in Reducing D-Dimer Levels in COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education (e-Journal)*, 5(1), 95-103.

ABSTRAK

Penyakit Virus Corona 2019 (COVID-19) adalah infeksi saluran pernapasan akut yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Infeksi SARS-CoV-2 sering dikaitkan dengan gangguan pembekuan darah, baik pada tingkat mikrovaskular maupun makrovaskular akibat hiperkoagulabilitas. Perubahan status pembekuan darah ditandai dengan tingginya kadar D-dimer dan fibrinogen. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas tiga terapi antikoagulan dalam menurunkan kadar D-dimer pada pasien COVID-19. Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan desain studi cross-sectional retrospektif. Hasil penelitian menunjukkan perbedaan penurunan D-dimer yang signifikan antar kelompok perlakuan. Rerata penurunan kadar D-dimer pada pasien yang menerima terapi antikoagulan dengan heparin, enoxaparin, dan fondaparinux masing-masing adalah 1,397 µg/L, 2,607 µg/L, dan 2,855 µg/L. Analisis statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok ($P < 0,05$). Dapat disimpulkan bahwa fondaparinux menunjukkan penurunan kadar D-dimer yang lebih besar dibandingkan dengan heparin dan enoxaparin.

Kata Kunci: Antikoagulan; COVID-19; Hiperkoagulopati; D-dimer

1. Pendahuluan

Wabah COVID-19, yang pertama kali dilaporkan pada tahun 2019, telah menyebabkan dampak global yang signifikan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Meskipun vaksinasi telah terbukti aman dan efektif, infeksi ulang tetap dapat terjadi, dan sebagian pasien yang sembuh mengalami Sindrom Pasca-COVID-19 (PC19S) atau Long-COVID. Kondisi ini, sebagaimana didefinisikan oleh WHO pada Oktober 2021, ditandai oleh gejala yang bertahan lebih dari dua bulan setelah tiga bulan pasca-infeksi awal SARS-CoV-2 [1].

COVID-19 dapat memicu hiperkoagulasi akibat interaksi trombotik dan peradangan. Secara klinis, hal ini ditandai dengan lingkungan protrombotik, termasuk peningkatan D-dimer, fibrinogen, faktor VIII (FVIII), faktor von Willebrand (vWF), dan penurunan antitrombin. Proses inflamasi yang dimediasi oleh peningkatan protein C-reaktif, laktat dehidrogenase, ferritin, interleukin-6 (IL-6), dan D-dimer memperkuat hubungan antara peradangan dan trombotik, mendukung konsep trombotik inflamasi. Mekanisme ini diduga bermula di alveolus paru-paru, tempat SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2, memicu respons inflamasi yang memfasilitasi trombotik [2].

Studi menunjukkan bahwa kadar D-dimer yang meningkat merupakan indikator penting untuk menilai tingkat keparahan, morbiditas, dan mortalitas pada pasien COVID-19. D-dimer mencerminkan aktivasi jalur hemostatik patologis melalui pembentukan dan degradasi fibrin. Sebagai contoh, penelitian menunjukkan peningkatan D-dimer dari 353 ng/mL menjadi 529 ng/mL pada pasien yang bertahan hidup, dibandingkan dengan 869 ng/mL menjadi 1494 ng/mL pada pasien yang tidak bertahan hidup. Temuan ini konsisten dengan data Tang et al., yang mengungkapkan bahwa pasien yang tidak bertahan hidup memiliki kadar D-dimer lebih tinggi, jumlah trombosit lebih rendah, serta fibrinogen dan antitrombin yang menurun, menunjukkan adanya DIC (disseminated intravascular coagulation) [3] [4].

Organisasi seperti ASH (American Society of Hematology) dan ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) merekomendasikan pemantauan serial parameter hemostasis, termasuk D-dimer, trombosit, PT, aPTT, dan fibrinogen, untuk membantu menentukan kebutuhan terapi yang lebih agresif. Dalam kasus terapi antikoagulan dengan heparin, pemantauan anti-Xa lebih disarankan dibandingkan aPTT, karena aPTT sering meningkat pada COVID-19, sekaligus memungkinkan pengurangan frekuensi interaksi langsung dengan pasien [5] [6].

Selain itu, gangguan koagulasi seperti trombosis dan perdarahan sering dilaporkan pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Untuk menilai koagulopati, dokter menggunakan tes koagulasi rutin, seperti analisis pembekuan darah dan D-dimer. Pada kasus COVID-19 berat, peningkatan kadar D-dimer secara signifikan dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit. D-dimer, sebagai produk degradasi fibrin, berfungsi sebagai penanda koagulasi dan fibrinolisis, serta telah terbukti menjadi indikator prognosis yang buruk bagi pasien dengan COVID-19 [7], [8].

Dalam hal tromboprolifaksis, IDI merekomendasikan penggunaan antikoagulan seperti Low Molecular Weight Heparin (LMWH) dengan dosis 40 mg subkutan sekali sehari, atau Unfractionated Heparin (UFH) dengan dosis 5000 unit subkutan dua kali sehari. Revisi protokol pada Juli 2021 menyarankan peningkatan dosis LMWH menjadi 0,4 cc (40 mg) dua kali sehari untuk pasien dalam kondisi kritis. Sebagai alternatif, ASH merekomendasikan penggunaan antikoagulan oral seperti Rivaroxaban 10 mg sekali sehari atau Fondaparinux 2,5 mg sekali sehari untuk tromboprolifaksis [9], [10].

Kajian tentang penggunaan obat antikoagulan pasien yang terkonfirmasi COVID-19 masih minim dilakukan di Indonesia khususnya di Kota Kediri. Penelitian ini dapat menjadi langkah awal untuk melihat pola penggunaan antikoagulan pada salah satu rumah sakit rujukan COVID-19 di Kota Kediri

2. Metode

Penelitian ini termasuk dalam kategori observasional analitik. Desain penelitian yang digunakan adalah potong lintang (cross-sectional study). Data penelitian diperoleh secara retrospektif dari rekam medis pasien yang telah terkonfirmasi COVID-19 dan menjalani perawatan di bangsal isolasi RSUD X di Kota Kediri selama periode Januari hingga Desember 2021. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah pasien yang COVID-19 terkonfirmasi positif terinfeksi SARSCoV-2 setelah melakukan pemeriksaan RT-PCR swab; pasien menjalani perawatan di bangsal isolasi dan mendapatkan terapi Antikoagulan dan pasien memiliki data rekam medis lengkap yang mencakup hasil laboratorium D-dimer saat pertama kali masuk rumah sakit (sebelum pemberian antikoagulan) dan ketika pemeriksaan akhir sebelum keluar rumah sakit (sesudah pemberian antikoagulan). Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien meninggal selama perawatan. Penelitian ini dinyatakan layak etik oleh Komisi Etika Penelitian Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri dengan nomor 412/FF/EP/II/2023.

Data dikumpulkan dari rekam medis pasien yang masuk dalam kriteria inklusi. Data yang diambil meliputi, jenis Antikoagulan, nilai D-dimer sebelum dan sesudah terapi antikoagulan. Data nilai D-dimer yang diperoleh dari masing-masing kelompok antikoagulan diuji normalitasnya dengan *Kolmogorov-Smirnov*, kemudian diuji menggunakan *Pair t-test* atau *wilcoxon Signed Ranks* untuk melihat efektifitas antikoagulan dalam menurunkan D-dimer sebelum dan sesudah diberikan antikoagulan. Data ini diolah menggunakan aplikasi statistik yaitu SPSS *statistic* 24.

3. Hasil dan Pembahasan

Tujuan pemberian antikoagulan pada pasien COVID-19 adalah untuk mencegah atau mengatasi gangguan koagulasi yang terjadi akibat infeksi COVID-19. Berikut ini adalah daftar obat antikoagulan yang digunakan oleh pasien COVID-19 yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RSUD X di Kota Kediri.

Tabel 1. Distribusi penggunaan obat antikoagulan

Jenis Antikoagulan	Jumlah pasien	Presentase % (N = 95)
Heparin	71	74,74
Enoxaparin	15	15,79
Fondaparinux	9	9,47
Total	95	100

Hasil pengamatan pada tabel 1, menunjukkan bahwa penggunaan obat antikoagulan terbanyak yang diresepkan adalah Heparin dengan jumlah pasien sebanyak 71 (74,74%), diikuti oleh Enoxaparin sebanyak 15 pasien (15,79%), dan Fondaparinux sebanyak 9 pasien (9,47%). Salah satu pedoman internasional, yaitu CHEST, menyarankan pemberian antikoagulan tromboprolifaksis seperti enoxaparin (LMWH), fondaparinux, atau heparin (UFH), dengan heparin lebih diutamakan dibandingkan antikoagulan oral langsung (DOAC) [11].

Penggunaan Heparin dalam penelitian ini paling dominan, yang sesuai dengan temuan Oliynyk et al. (2021) [12] bahwa penggunaan Heparin lebih efektif dalam mengurangi risiko intubasi dan kematian dibandingkan enoxaparin pada dosis profilaksis. Selain mencegah trombosis, Heparin juga memiliki mekanisme antiinflamasi, seperti menghambat ekspresi selektin dan aktivitas neutrofil, berinteraksi dengan endotel vaskular untuk mencegah pelepasan marker proinflamasi, serta menghambat proliferasi sel otot polos vaskular. Aktivitas antiinflamasi ini sangat bermanfaat dalam mengatasi peningkatan sitokin proinflamasi [9], [13], [14].

Dari sisi ekonomi, Heparin lebih terjangkau dibandingkan enoxaparin dan fondaparinux. Heparin dipatok seharga Rp 61.588/25.000 IU yang dapat digunakan 2 hingga 5 kali, sementara enoxaparin dan fondaparinux masing-masing seharga Rp 102.000/0,4cc dan Rp 298.000/2,5mg yang hanya dapat digunakan satu kali.

Untuk pasien COVID-19 rawat inap, LMWH atau UFH lebih disarankan daripada antikoagulan oral karena keduanya memiliki waktu paruh lebih pendek, dapat diberikan secara intravena atau subkutan, dan interaksi obat yang lebih sedikit (National Institutes of Health, 2022). Studi juga menunjukkan bahwa Heparin dan LMWH dapat menghambat masuknya virus SARS-CoV-2 ke dalam sel [15], [16]. Protein S pada SARS-CoV-2 berinteraksi dengan HSPG dan ACE-2 melalui RBD, dan pengikatan protein S membutuhkan HSPG sebagai koreseptor, yang menunjukkan bahwa Heparin dapat bersaing dengan HSPG untuk mengikat virus dan mengurangi masuknya virus ke dalam sel [2], [17].

Menurut ACC (*American College of Cardiology*), LMWH mungkin lebih disukai karena dosisnya yang lebih konsisten, mengurangi interaksi petugas kesehatan, dan menghemat alat pelindung diri karena injeksi LMWH hanya dilakukan sekali, dibandingkan dengan UFH yang memerlukan injeksi lebih dari satu kali [18]. Penggunaan fondaparinux pada kasus COVID-19 juga dapat dipertimbangkan, meskipun tidak ada bukti bahwa molekul ini memiliki efek antiinflamasi seperti Heparin [19]. Pedoman dari SCC-ISTH dan ISTH-IG tidak merekomendasikan rejimen terapi antikoagulan tertentu untuk pasien COVID-19 [9], [20]. Rejimen pengobatan cenderung disesuaikan dengan kondisi komorbiditas pasien, seperti disfungsi ginjal atau hati, masalah gastrointestinal, atau trombositopenia [21].

Pada tabel 2, hasil pengamatan selisih kadar D-dimer menunjukkan distribusi variasi penurunan kadar D-dimer berdasarkan jenis antikoagulan yang diberikan kepada pasien. Pada rentang penurunan kadar D-dimer 0-2 µg/L, jenis antikoagulan Heparin menjadi yang paling banyak digunakan dengan jumlah 55 pasien, diikuti oleh Enoxaparin dengan 9 pasien, dan Fondaparinux dengan 4 pasien, total 68 pasien. Distribusi hasil ini menunjukkan bahwa Heparin lebih sering digunakan pada rentang penurunan D-dimer yang lebih rendah (0-2 µg/L), sementara Enoxaparin dan Fondaparinux digunakan pada penurunan kadar D-dimer yang sedikit lebih tinggi. Hal ini dapat mengindikasikan perbedaan efektivitas atau kebutuhan penggunaan berbagai jenis antikoagulan pada tingkat keparahan kondisi pasien.

Tabel 2. Selisih penurunan kadar D-dimer pada tiap kelompok Antikoagulan

Rentang Penurunan Kadar D-dimer	Jenis antikoagulan (µg/L)			Jumlah pasien
	Heparin	Enoxaparin	Fondaparinux	
0-2	55	9	4	68
2-4	12	2	3	17
4-6	2	2	1	4
6-8	2	1	1	2
8-10	0	1	0	1
Total	7	15	9	95
Rerata D-dimer	1.397	2.607	2.855	

Penggunaan Heparin yang menghasilkan penurunan kadar D-dimer yang lebih rendah pada rentang 0-2 µg/L (1.397 µg/L) dibandingkan dengan Enoxaparin dan Fondaparinux dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yang meliputi karakteristik farmakologis, dosis, dan mekanisme kerja masing-masing antikoagulan. Heparin adalah antikoagulan yang bekerja dengan mempercepat aksi antitrombin III, yang pada gilirannya menginaktivkan trombin dan faktor Xa, serta faktor lainnya yang berperan dalam proses pembekuan darah. Heparin lebih cepat bertindak, terutama pada dosis rendah yang digunakan untuk profilaksis atau pengobatan awal, dan ini mungkin menyebabkan penurunan kadar D-dimer yang lebih cepat pada pasien yang belum mengalami koagulasi parah atau pembekuan darah yang lebih luas [22].

Heparin memiliki waktu paruh yang lebih pendek dan bisa digunakan dengan lebih cepat untuk mencapai efek terapeutik. Dosis yang tepat dapat menyebabkan penurunan kadar D-dimer dalam waktu singkat, namun efeknya mungkin lebih terbatas pada fase awal atau pada kondisi pasien yang tidak terlalu parah [5]. Penurunan kadar D-dimer yang lebih rendah pada kelompok Heparin pada rentang 0-2 µg/L bisa menunjukkan bahwa pasien dalam kelompok tersebut mungkin tidak mengalami koagulasi yang sangat parah, sehingga respon terhadap terapi lebih cepat dan lebih efisien dengan Heparin. Sementara itu, Enoxaparin dan Fondaparinux, yang bekerja lebih lama dan memiliki efek yang lebih bertahap, mungkin lebih efektif dalam kasus koagulasi yang lebih berat, sehingga lebih banyak pasien dalam kelompok ini yang memiliki penurunan D-dimer yang lebih tinggi [23].

Dosis Heparin yang lebih rendah dan lebih mudah diatur dapat menyebabkan penggunaannya lebih sering dalam pengobatan tahap awal, dengan pengendalian kadar D-dimer yang lebih cepat dalam kondisi yang tidak terlalu parah. Di sisi lain, Enoxaparin dan Fondaparinux sering digunakan dalam dosis yang lebih tepat sesuai dengan kondisi pasien, dan efeknya mungkin lebih signifikan dalam penurunan D-dimer pada kelompok yang membutuhkan pengobatan lebih lanjut [24].

Dengan demikian, penurunan kadar D-dimer yang lebih rendah pada Heparin pada rentang 0-2 µg/L dapat dipengaruhi oleh efektivitasnya dalam tahap awal pengobatan dan dosis yang lebih mudah diatur, sementara Enoxaparin dan Fondaparinux mungkin digunakan pada kasus yang lebih lanjut atau lebih berat, menghasilkan penurunan kadar D-dimer yang lebih signifikan pada rentang yang lebih tinggi.

Tabel 3. Uji Normalitas

Kelompok	Jenis Antikoagulan	Sig
1	Heparin	0,000
2	Enoxaparin	0,006
3	Fondaparinux	0,200

Pada tabel 3, hasil uji normalitas data selisih D-dimer pre dan post pemberian antikoagulan menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan nilai Asymp. Sig. (2-tailed) pada kelompok 1 dan 2 masing-masing sebesar 0,000 dan 0,006 ($P < 0,05$). Sementara itu, nilai Asymp. Sig. (2-tailed) untuk kelompok 3 adalah 0,200 ($P > 0,05$), yang mengindikasikan distribusi normal. Berdasarkan hasil tersebut, uji komparatif antara D-dimer pre dan post pemberian antikoagulan pada kelompok 1 dan 2 dilakukan dengan uji non parametrik *Wilcoxon Signed Ranks*, sedangkan pada kelompok 3 digunakan uji parametrik *Paired T test* (tabel 4).

Berdasarkan hasil uji normalitas, hanya kelompok 3 (Fondaparinux) yang memiliki distribusi normal, sementara kelompok 1 (Heparin) dan kelompok 2 (Enoxaparin) tidak terdistribusi normal. Hal ini dapat menunjukkan bahwa terapi dengan Heparin dan Enoxaparin memiliki variasi yang lebih besar dalam respons penurunan D-dimer antar pasien, sedangkan terapi dengan Fondaparinux menunjukkan respons yang lebih konsisten.

Tabel 4. Hasil uji statistic d-dimer pre dan post pemberian antikoagulan

Kelompok	Rata-rata d-dimer pre (µg/L)*	Rata-rata d-dimer post (µg/L)**	Uji statistik	Sig
Heparin	2,340	1,379	<i>Wilcoxon Signed Ranks</i>	0,000
Enoxaparin	3,610	3,133	<i>Wilcoxon Signed Ranks</i>	0,001
Fondaparinux	4,563	2,311	<i>Paired T test</i>	0,009

*rata-rata dari nilai d-dimer sebelum pemberian antikoagulan;

**rata-rata dari nilai d-dimer setelah pemberian antikoagulan

Berdasarkan output statistic dalam uji *Wilcoxon Signed Ranks* diketahui bahwa nilai Asymp. Sig. (2-tailed) pada kelompok 1 dan kelompok 2 masing - masing adalah sebesar 0,000 ($P < 0,05$) dan 0,001 ($P < 0,05$). Sedangkan nilai Asymp. Sig. (2-tailed) pada

kelompok 3 dalam uji *Paired T test* adalah sebesar 0,009 ($P < 0,05$). Pada kelompok Heparin penurunan kadar D-dimer ini mencerminkan bahwa Heparin efektif dalam mengurangi gangguan koagulasi, yang sejalan dengan mekanisme kerja Heparin sebagai antikoagulan yang mencegah pembekuan darah dan mengurangi risiko trombosis. Pada kelompok Enoxaparin menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar D-dimer pre dan post pemberian Enoxaparin. Meskipun penurunan kadar D-dimer pada kelompok Fondaparinux lebih kecil dibandingkan dengan kelompok 1 dan 2, masih menunjukkan efektivitasnya dalam mengurangi koagulasi. Penurunan yang lebih kecil ini mungkin mencerminkan perbedaan dalam mekanisme aksi atau dosis yang diberikan. Penurunan kadar D-dimer yang lebih besar pada kelompok ini dibandingkan dengan kedua kelompok sebelumnya dapat mengindikasikan bahwa Fondaparinux lebih efektif dalam mengurangi koagulasi pada pasien yang mendapatkan terapi ini. Hal ini sejalan dengan mekanisme kerja Fondaparinux yang menghambat faktor Xa dalam kaskade pembekuan darah, yang lebih selektif dan lebih efektif dalam mengendalikan koagulasi [25].

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai distribusi penggunaan obat antikoagulan pada pasien COVID-19 di RSUD X Kota Kediri, ditemukan bahwa Heparin merupakan obat antikoagulan yang paling banyak digunakan, diikuti oleh Enoxaparin dan Fondaparinux. Analisis penurunan kadar D-dimer setelah pemberian antikoagulan menunjukkan bahwa kelompok yang menerima Heparin mengalami rata-rata penurunan 1.397 $\mu\text{g/L}$, sedangkan kelompok yang menerima Enoxaparin mengalami penurunan 2.607 $\mu\text{g/L}$, dan kelompok Fondaparinux mengalami penurunan 2.855 $\mu\text{g/L}$. Hasil ini menunjukkan bahwa Enoxaparin dan Fondaparinux memberikan efektivitas yang lebih tinggi dalam menurunkan kadar D-dimer, terutama pada pasien dengan tingkat koagulasi yang lebih berat. Analisis statistik menunjukkan bahwa pemberian ketiga jenis antikoagulan ini secara signifikan menurunkan kadar D-dimer ($P < 0,05$), yang mengindikasikan keberhasilan terapi antikoagulan dalam mengatasi gangguan koagulasi pada pasien COVID-19. Oleh karena itu, penggunaan antikoagulan dalam tata laksana COVID-19 perlu dipertimbangkan berdasarkan profil pasien dan tingkat keparahan kondisi koagulopati. Penelitian lebih lanjut disarankan untuk mengeksplorasi efektivitas dan keamanan masing-masing antikoagulan melalui *randomized controlled trial* (RCT) dengan populasi yang lebih besar dan karakteristik pasien yang lebih beragam. Evaluasi terhadap dosis optimal, durasi terapi, serta faktor risiko perdarahan perlu dilakukan untuk mengoptimalkan manfaat klinis. Selain itu, analisis komparatif mengenai biaya-efektivitas berbagai jenis antikoagulan dalam tata laksana pasien COVID-19 juga dapat menjadi kajian penting untuk pengambilan keputusan klinis berbasis bukti.

Referensi

- [1] J. D. Pierce, Q. Shen, S. A. Cintron, and J. B. Hiebert, "Post-COVID-19 Syndrome," *Nurs Res*, vol. 71, no. 2, pp. 164–174, Apr. 2022, doi: 10.1097/NNR.0000000000000565.
- [2] "covid-19 patogenesis".
- [3] "Outcome Terapi Covid-19 pada Pasien yang Mendapatk".
- [4] M. Y. Abou-Ismael, A. Diamond, S. Kapoor, Y. Arafah, and L. Nayak, "The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management," Oct. 01, 2020, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.029.

- [5] N. Tang, D. Li, X. Wang, and Z. Sun, "Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 18, no. 4, pp. 844–847, Apr. 2020, doi: 10.1111/jth.14768.
- [6] C. Lodigiani et al., "Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy," *Thromb Res*, vol. 191, pp. 9–14, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
- [7] P. Iik and B. Wiyata, "ANTICOAGULANT EFFECTIVITY IN COVID-19 PATIENT."
- [8] "Outcome_Terapi_Covid-19_pada_Pasien_yang_Mendapatk".
- [9] J. Thachil, M. Cushman, and A. Srivastava, "A proposal for staging COVID-19 coagulopathy," Jul. 01, 2020, *Blackwell Publishing Ltd*. doi: 10.1002/rth2.12372.
- [10] N. Anggraeni, "Manajemen Koagulopati pada Pasien Covid-19."
- [11] L. K. Moores et al., "Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report," *Chest*, vol. 158, no. 3, pp. 1143–1163, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559.
- [12] O. Oliynyk et al., "Comparison of the effect of unfractionated heparin and enoxaparin sodium at different doses on the course of covid-19-associated coagulopathy," *Life*, vol. 11, no. 10, Oct. 2021, doi: 10.3390/life11101032.
- [13] T. J. Poterucha, P. Libby, and S. Z. Goldhaber, "More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects?," *Thromb Haemost*, vol. 117, no. 3, pp. 437–444, 2017, doi: 10.1160/TH16-08-0620.
- [14] R. J. Jose and A. Manuel, "COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation," Jun. 01, 2020, *Lancet Publishing Group*. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
- [15] "COVID-19 Treatment Guidelines 2."
- [16] "jfab042".
- [17] M. Z. Yan, M. Yang, and C. L. Lai, "Post-COVID-19 Syndrome Comprehensive Assessment: From Clinical Diagnosis to Imaging and Biochemical-Guided Diagnosis and Management," Feb. 01, 2023, *MDPI*. doi: 10.3390/v15020533.
- [18] B. Hidup, D. Tidak Bertahan, and H. Yang, "The Comperative of Coagulation Profile Surviving And Non Surviving Covid-19 Patients That Get An Anticoagulan Theraphy in ICU."
- [19] J. E. Gómez-Mesa, S. Galindo-Coral, M. C. Montes, and A. J. Muñoz Martin, "Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19," Mar. 01, 2021, *Mosby Inc*. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742.
- [20] A. C. Spyropoulos et al., "Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 18, no. 8, pp. 1859–1865, Aug. 2020, doi: 10.1111/jth.14929.
- [21] B. Bikdeli et al., "COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review," Jun. 16, 2020, *Elsevier USA*. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- [22] R. Suhartono and N. T. Nugroho, "Dealing with Hypercoagulability Problem in COVID-19 Cases," *Journal of Indonesian Society for Vascular and Endovascular Surgery*, vol. 2, no. 1, pp. vi–vii, Jan. 2021, doi: 10.36864/jinasvs.2021.1.001.

- [23] S. Cui, S. Chen, X. Li, S. Liu, and F. Wang, "Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 18, no. 6, pp. 1421–1424, Jun. 2020, doi: 10.1111/jth.14830.
- [24] A. Kollias, K. G. Kyriakoulis, E. Dimakakos, G. Poulakou, G. S. Stergiou, and K. Syrigos, "Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action," Jun. 01, 2020, *Blackwell Publishing Ltd*. doi: 10.1111/bjh.16727.
- [25] M. Z. Yan, M. Yang, and C. L. Lai, "Post-COVID-19 Syndrome Comprehensive Assessment: From Clinical Diagnosis to Imaging and Biochemical-Guided Diagnosis and Management," Feb. 01, 2023, *MDPI*. doi: 10.3390/v15020533.