

**Efek Penggunaan Antikoagulan Dalam Menurunkan Kematian Pasien COVID-19 di Rumah Sakit: Literature Review**

***Anticoagulant Use in Reducing Mortality of In-Hospital COVID-19 Patients: Literature Review***

Sapphira Mazaya Salsabila<sup>1</sup>, Hany Yusmaini<sup>1</sup>, Fedan  
Anisah Makiyah<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran,  
Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

\*corresponding author – [fedaanisah@upnvj.ac.id](mailto:fedaanisah@upnvj.ac.id)

---

**Article Info**

Article History

Submitted

10 Januari 2022

Accepted

11 Februari 2022

Published

25 April 2022

---

**Abstract**

*Introduction: The incidence of coagulopathy is one out of many cause of death due to endothelial damage caused by hyperinflammatory state in COVID-19 patients. COVID-19 treatment guidelines by the Indonesian Association of Pulmonary, Cardiovascular, and Internal Medicine Doctors widely recommend the use of anticoagulants in hospitalized COVID-19 patients even though there is no evidence of thrombosis or only suspected thrombosis by looking at the contraindication. This literature review was conducted to analyze the effect of anticoagulant use on mortality in hospitalized COVID-19 patients. The use of anticoagulants has the benefit of reducing mortality in hospitalized COVID-19 patients. As recommended by the guidelines that initial prophylactic anticoagulation can be given to COVID-19 patients who are hospitalized even if there is no increase in coagulation parameters taking into account contraindications in each patient whereas if there is an increase in the D-dimer value three to six times an increase in dose can be done, with therapeutic doses through regular monitoring of coagulation parameters such as D-dimer, platelet count, and fibrinogen on a regular basis to prevent the risk of bleeding. The most common anticoagulants used in hospitalized COVID-19 patients are UFH, LMWH, and fondaparinux.*

---

**Keywords**

Anticoagulant, coagulopathy,  
COVID-19, mortality

Salah satu penyebab kematian pasien COVID-19 adalah kejadian koagulopati dengan manifestasi trombosis akibat dari kerusakan endotel oleh keadaan hiperinflamasi pada pasien COVID-19.

---

Pedoman tatalaksana COVID-19 yang disusun oleh Perhimpunan Dokter Paru, Kardiovaskuler, dan Penyakit Dalam Indonesia merekomendasikan penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, meskipun tidak terlihat adanya trombosis maupun baru dicurigai trombosis dengan mempertimbangkan kontraindikasi pada pasien. Tinjauan literatur ini dilakukan untuk menganalisis pengaruh penggunaan antikoagulan terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan risiko koagulopati. Penggunaan antikoagulan memiliki manfaat dalam menurunkan mortalitas pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Sesuai rekomendasi oleh pedoman bahwa antikoagulan profilaksis awal dapat diberikan pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit walaupun tidak terdapat peningkatan parameter koagulasi dengan memperhatikan kontraindikasi pada setiap pasien sedangkan jika terdapat peningkatan nilai D-dimer tiga hingga enam kali dapat dilakukan peningkatan dosis, dengan dosis terapeutik melalui monitoring parameter koagulasi seperti D-dimer, platelet count, dan fibrinogen yang berkala untuk mencegah risiko perdarahan. Antikoagulan terbanyak yang digunakan pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit adalah UFH, LMWH, dan fondaparinux.

Kata Kunci  
Antikoagulan;  
COVID-19;  
koagulopati;  
mortalitas

---

## Pendahuluan

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan cluster pneumonia baru yang pertama kali menyerang kota Wuhan, provinsi Hubei, Tiongkok pada Desember 2019 dan dinyatakan sebagai pandemi oleh World Health Organization (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020. Pemerintah Tiongkok mengidentifikasi jenis coronavirus baru, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) sebagai etiologi dari COVID-19 (1). Jenis coronavirus baru ini bekerja dengan menempel pada reseptor spesifik di sel tubuh manusia yang disebut angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) (2). Pada kasus COVID-19, reseptor diekspresikan terutama pada sel epitel alveoli dengan keterlibatan dari sistem tubuh lainnya sehingga terdapat variasi manifestasi klinis pada pasien COVID-19 mulai dari gejala sistem pernapasan ringan hingga kegagalan banyak organ yang berhubungan dengan mortalitas (3).

Kejadian koagulopati dengan manifestasi berupa trombosis merupakan salah satu komplikasi tersering pada pasien COVID-19 gejala berat di rumah sakit (4) yang berperan dalam perburukan penyakit. Pasien COVID-19 yang dirawat dikategorikan sebagai pasien dengan risiko mengalami koagulopati. Sekitar 20-50% dari pasien rawat inap mengalami perubahan pada parameter koagulasi yaitu, D-dimer, pemanjangan PT, trombositopenia, dan fibrinogen. Hal tersebut menyebabkan kejadian hipoksia dan kongesti pulmoner yang dapat menyebabkan perburukan penyakit hingga kematian (5).

Kejadian COVID-19-associated coagulopathy (CAC) banyak terjadi pada pasien COVID-19 rawat inap sehingga pasien COVID-19 yang dirawat dikategorikan sebagai pasien yang berisiko mengalami koagulopati. Sekitar 20-55% pasien yang dirawat di rumah sakit terjadi perubahan parameter koagulasi darah seperti peningkatan D-dimer, pemanjangan prothrombin time (PT), trombositopenia, penurunan fibrinogen (Lee et al., 2020). Hal ini didukung dengan temuan pada pasien berupa kejadian venous thromboembolism (VTE), pulmonary embolism (PE), dan trombosis in situ paru pada pasien (3).

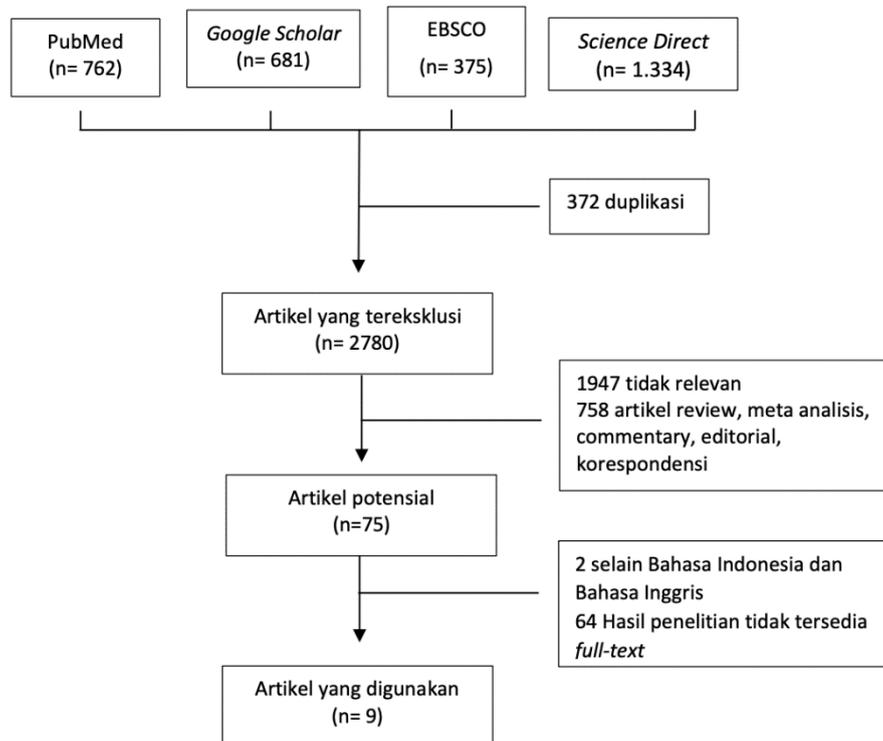
Pedoman tatalaksana COVID-19 secara global telah merekomendasikan penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit hingga saat ini dengan mempertimbangkan kontraindikasi pada pasien. Sementara, penggunaan obat golongan antiplatelet atau trombolitik belum dapat membuktikan hasil terhadap penurunan angka mortalitas pada pasien COVID-19 di rumah sakit (6).

Penelitian sebelumnya tidak membahas secara rinci jenis tersering dan cara kerja antikoagulan dalam menurunkan mortalitas antara pasien COVID-19 pengguna antikoagulan dengan non-antikoagulan. Sehingga dilakukan suatu kajian literatur untuk mengetahui informasi mengenai pengaruh pemberian antikoagulan pada pasien COVID-19 dalam menurunkan mortalitas di rumah sakit. Kajian juga dilakukan untuk mengetahui dosis profilaksis dan dosis terapeutik antikoagulan, serta waktu pemberian yang tepat berdasarkan parameter koagulasi.

**Metode Penelitian**

Metode yang digunakan berupa tinjauan pustaka dengan menganalisis artikel pada basis data yang tersedia mengenai pengaruh antikoagulan terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan antikoagulan dibandingkan tanpa antikoagulan di rumah sakit. Artikel diakses dari basis data Google Scholar, PubMed, EBSCO, dan Science Direct menggunakan kata kunci pada Google Scholar “Anticoagulant AND Covid-19 AND Mortality AND Coagulopathy AND Heparin AND LMWH AND Prophylaxis AND Therapeutic AND Thromboembolism”, EBSCO dan Science Direct yaitu “Anticoagulant AND COVID-19 AND mortality”, dan pada database PubMed “COVID-19 [All Fields]” AND “anticoagulant [All Fields]” AND “mortality [All Fields]”.

Seleksi literatur dilakukan sejak Juli 2021 hingga September 2021 didapatkan 74 literatur potensial kemudian literatur dilakukan skrining kembali terhadap literatur yang tidak relevan sehingga didapatkan sembilan literatur yang dilakukan analisis pada tinjauan pustaka ini. Kriteria inklusi pada penelitian ini: (a) Artikel menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris, (b) Artikel penelitian dipublikasi pada tahun 2019-2021, (c) Artikel menggunakan desain penelitian berupa observasional maupun eksperimen, (d) Artikel yang dapat diakses dengan lengkap. Kriteria Eksklusi adalah; (a) Artikel dengan desain penelitian review, meta-analysis, commentary, editorial, (b) Artikel tidak bisa diakses secara full-text, (c) Artikel dengan kelompok pengguna antikoagulan yang juga mengkonsumsi obat antitrombotik lainnya.



**Gambar 1.** Bagan seleksi literatur tentang pengaruh antikoagulan terhadap mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit

**Hasil dan Pembahasan**

**Karakteristik Pasien COVID-19 yang Dirawat di Rumah Sakit**

Usia pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dalam artikel-artikel yang dianalisis berusia lebih dari 50 tahun dengan usia termuda 51 tahun dan usia tertua 79 tahun, hal ini berhubungan erat dengan fungsi sel tubuh yang semakin menurun seiring bertambahnya usia. Dikatakan bahwa risiko kematian pada orang dewasa dengan umur yang lebih tua lebih besar (7) disebabkan oleh fungsi paru-paru yang lebih buruk, fungsi sel yang lebih buruk, serta komorbiditas atau penyakit penyerta (8).

Jenis kelamin laki-laki pada penelitian lebih banyak dibandingkan jenis kelamin perempuan, hal ini didukung oleh analisis multivariabel yang dilakukan oleh Al-Samkari et al., 2021 bahwa jenis

kelamin laki-laki dapat menjadi salah satu prediktor dari kejadian trombosis dan dikaitkan dengan angka kematian yang lebih tinggi (9) serta berhubungan dengan parameter koagulasi yang lebih tinggi. Sehingga, patogenesis COVID-19 menjadi kunci utama terjadinya kejadian koagulopati pada pasien COVID-19 sehingga disebut COVID-19-associated coagulopathy (CAC).

Kejadian CAC bersifat multifaktorial (10) dengan beberapa faktor risiko pasien seperti usia pasien, imobilisasi rawat inap, penggunaan kateter vaskular, obesitas, kanker, riwayat tromboemboli, dan inflamasi sistemik yang dapat meningkatkan kejadian CAC, namun kejadian trombosis juga dapat terjadi pada pasien yang tidak memiliki faktor risiko tertentu (11).

Keadaan hiperinflamasi akibat terekspressinya reseptor ACE2 menjadi penyebab utama terjadinya aktivasi kaskade koagulasi pada CAC (12). Respon imunitas berlebihan pada pasien COVID-19 gejala berat akibat penghambatan jalur TLR3 dan TLR7 yang diinduksi oleh replikasi SARS-CoV-2 menimbulkan efek sitopatogenik langsung dengan pelepasan sitokin dan damage-associated molecular patterns (DAMPs) yang menyebabkan badai sitokin sehingga terjadi systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (13). Pada keadaan jejas endotel akibat badai sitokin pada pasien COVID-19, Transmembran faktor VII (TFVII) pada endotel merupakan awal dari jalur kaskade koagulasi darah. TFVII akan direkrut oleh permukaan sel (13) dan membentuk formasi neutrophil extracellular traps (NETs) yang menyebabkan pelepasan dari ultralarge von Willebrand factor (ULVWF) yang berfungsi dalam agregasi trombosit sebagai inisiasi dari kaskade koagulasi sehingga terjadi keadaan hiperkoagulasi (12) menyebabkan pembentukan trombus (14).

Selain itu, peranan dari hipoksia akibat COVID-19 berkontribusi menyebabkan vasokonstriksi, pergeseran fungsi endotel dalam proses koagulasi dan antiinflamasi menjadi bentuk prokoagulan dan proinflamasi (12). Keadaan hiperkoagulasi sistemik serta jejas pada endotel (endoteliopati) meningkatkan risiko kejadian makrotrombosis maupun mikrotrombosis (12). Keadaan trombosis memicu terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ yang merupakan salah satu penyebab kematian utama pada COVID-19 (12).

Sehingga konsep trias Virchow menjadi dasar pengertian mengenai kejadian CAC yang terdiri dari jejas endotel yang diakibatkan oleh hiperinflamasi, stasis aliran darah akibat imobilisasi pasien rawat inap, dan keadaan hiperkoagulasi akibat dari pelepasan faktor-faktor protrombotik (12).

### **Penggunaan Antikoagulan pada Pasien COVID-19**

Saat ini, penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 telah direkomendasikan sejak temuan awal kasus dengan gejala sedang hingga berat. Namun, penggunaannya harus disesuaikan dengan melihat kondisi pasien seperti penilaian pada komorbiditas, kelainan sistem tubuh, serta risiko terjadinya perdarahan dengan menggunakan skoring IMPROVE  $\geq 7$  (15).

Di Indonesia, pertimbangan dosis dan golongan antikoagulan tertulis pada Buku Pedoman Tata Laksana COVID-19 yang telah disusun oleh kolaborasi antara beberapa dokter spesialis yang berkaitan (16).

Pada artikel-artikel yang dianalisis, jenis antikoagulan yang digunakan beragam, sebanyak enam artikel yaitu penelitian Al-Samkari et al., Ionescu et al., Vaughn et al., Di Castelnuovo et al., Albani et al. memberikan terapi antikoagulan jenis UFH dan LMWH dengan dosis terapeutik, sisanya menggunakan fondaparinux dan antikoagulan oral. Dosis terapeutik pada UFH dan LMWH yang paling banyak digunakan pada artikel-artikel yang dianalisis adalah dosis LMWH jenis enoxaparin dengan dosis 1 mg/kg atau 1.5 mg/kg melalui subkutan atau UFH dengan dosis lebih dari 5,000 U intravena yang dipakai karena keamanannya terutama pada pasien gagal ginjal dan fondaparinux dengan dosis 5-10 mg/hari dengan lama pemberian yang beragam. Selain itu, dosis dapat disesuaikan dengan indikasi lain seperti angka kreatinin dan parameter koagulasi darah serta penggunaannya biasanya disertai dengan pemantauan parameter koagulasi yaitu, thromboplastin time (aPTT) pada penggunaan UFH secara intravena (17).

Pada antikoagulan dengan dosis profilaksis pada artikel yang dianalisis juga bervariasi yaitu LMWH jenis enoxaparin dan UFH sebagai antikoagulan terbanyak yang digunakan pada mayoritas artikel yang dianalisis dengan sisanya menggunakan fondaparinux. Dosis profilaksis yang digunakan pada mayoritas artikel yang dianalisis adalah dosis 30-40 mg LMWH atau setara dengan 5000 U UFH subkutan dan fondaparinux dengan dosis 2.5 mg hari subkutan pada penelitian Ionescu et al dengan lama pemberian antikoagulan profilaksis selama enam hari atau dapat lebih lama (9,18).

Berdasarkan artikel yang telah dianalisis terkait jenis antikoagulan, LMWH dan UFH merupakan antikoagulan yang sering digunakan pada pasien COVID-19 rawat inap dibandingkan antikoagulan oral, hal ini disebabkan kedua jenis heparin tersebut memiliki waktu paruh yang lebih singkat dan memiliki interaksi dengan obat lain yang lebih sedikit (19). Namun, pemilihan jenis dan dosis antikoagulan yang tepat tetap harus dipertimbangkan sesuai indikasi yang ada seperti, usia, komorbiditas pada pasien, serta parameter koagulasi saat pasien COVID-19 mulai dilakukan perawatan di rumah sakit.

Penilaian parameter koagulasi dilakukan pada seluruh pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Dalam artikel yang dianalisis, parameter koagulasi yang dinilai adalah D-dimer, platelet count, dan fibrinogen. Pada empat artikel yang dianalisis yaitu, Ionescu et al, Vaughn et al, Di Castelnuovo et al, dan Albani et al terdapat perbedaan hasil koagulasi D-dimer, platelet count, maupun fibrinogen pada pasien terindikasi penggunaan antikoagulan dosis terapeutik, dosis profilaksis, dan tanpa penggunaan. Saat ini, inisiasi pemberian dosis profilaksis dianjurkan untuk diberikan pada seluruh pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit walaupun hanya terdapat sedikit peningkatan parameter koagulasi dengan tetap memperhatikan kontraindikasinya seperti ibu hamil dan jumlah trombosit (19) sedangkan pasien dengan indikasi penggunaan antikoagulan dengan dosis yang lebih tinggi atau dosis terapeutik dilihat dengan pemantauan parameter koagulasi yang utama adalah melalui D-dimer yang memiliki peningkatan nilai sebanyak tiga hingga empat kali lipat (20). Hal ini, didukung oleh penelitian dari Tang et al., bahwa angka D-dimer >6 kali lebih tinggi dari angka normal terindikasi pada pasien dengan kelompok pengguna antikoagulan dosis terapeutik.

### **Penggunaan Antikoagulan Terhadap Kematian pada Pasien COVID-19**

Berdasarkan sembilan artikel yang dianalisis dan delapan artikel diantaranya menyatakan bahwa penggunaan antikoagulan dapat menurunkan mortalitas pada pasien COVID-19 dibandingkan pada pasien tanpa menggunakan antikoagulan sedangkan satu artikel lain menyatakan bahwa penggunaan antikoagulan tidak berpengaruh signifikan terhadap penurunan angka mortalitas. Jenis antikoagulan terbanyak yang digunakan adalah jenis heparin. Selain memiliki sifat antikoagulan dalam mengurangi pembentukan trombus pada pasien COVID-19 sesuai dengan sifat obatnya, dikatakan pada studi eksperimental bahwa penggunaan antikoagulan jenis heparin dapat memblokir spike protein dari virus SARS-CoV-2 yang berpotensi sebagai anti-inflamasi pada pemberian antikoagulan profilaksis (21). Hipotesis tersebut juga mendukung hasil penelitian dari Di Castelnuovo bahwa heparin, khususnya LMWH dapat memberikan efek anti-inflamasi langsung dengan menghambat fungsi sel darah, seperti interaksi antara trombosit-leukosit dan paparan molekul adhesi seluler. Sehingga, heparin dapat dengan langsung berinteraksi dengan sel endotel yang dapat mengurangi dan menghambat perekrutan sistem imunitas tubuh (22) yang dapat menyebabkan perburukan gejala klinis hingga menyebabkan kematian.

Penelitian lain juga menunjukkan heparin dapat mengurangi peradangan melalui interaksi dengan mediator inflamasi utama seperti, faktor nuclear-kB (NF-kB) yang menurunkan produksi dari sitokin inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-8 (22). Secara klinis, efek anti-inflamasi pada heparin juga telah dibuktikan secara terbatas manfaatnya pada penyakit seperti saluran napas, sindrom koroner akut, asma, sepsis, dan pankreatitis (22). Sehingga, penggunaan heparin dapat memberikan manfaat tambahan dalam mengurangi kejadian hipoksia yang dikaitkan dengan mikrotrombus pada sirkulasi paru sebagai penyebab kematian pada kasus COVID-19. Penggunaan jenis antikoagulan lainnya selain heparin dikatakan juga memiliki efek anti trombus dan anti inflamasi namun efeknya dinilai kurang signifikan dibandingkan dengan jenis heparin (23).

Berdasarkan hal tersebut, panduan oleh International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) dan penelitian yang dilakukan oleh Rentsch et al., telah menyarankan penggunaan antikoagulan profilaksis sebagai pengobatan awal pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan melihat kontraindikasi pasien (seperti trombositopenia berat atau perdarahan aktif). Hal ini dikaitkan pada kejadian tromboemboli yang disebabkan akibat peningkatan penanda inflamasi seperti, bradikinin, interleukin-6, C-reactive-protein, imobilisasi pasien yang dirawat di rumah sakit, maupun faktor risiko lainnya.

Walaupun antikoagulan profilaksis terbukti memberikan manfaat sebagai terapi awal pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, penelitian oleh Tang et al. menyatakan bahwa pemberian antikoagulan mungkin tidak memberikan keuntungan yang signifikan pada pasien yang tidak

memenuhi kriteria Sepsis Induced Coagulopathy (SIC) atau pasien tanpa terjadi peningkatan D-dimer yang nyata. Pernyataan tersebut juga didukung penelitian yang dilakukan oleh Shen et al., dan Di Castelnuovo et al. bahwa penggunaan antikoagulan bermanfaat signifikan hanya pada pasien COVID-19 dengan gejala berat hingga kritis, pasien yang dirawat di ICU, pasien lanjut usia, dan pasien yang memiliki kadar IL-6 dan D-dimer yang tinggi. Namun, masih dibutuhkan studi prospektif dan RCT untuk mengkonfirmasi pernyataan tersebut.

Penelitian lain oleh Ionescu et al. juga menyatakan bahwa antikoagulan dosis terapeutik atau semakin tinggi dosis yang diberikan pada pasien COVID-19 berpengaruh juga pada penurunan angka mortalitas yang lebih rendah serta angka kecepatan kematian yang semakin tertunda. Hal ini berkaitan dengan waktu inisiasi pemberian antikoagulan dosis terapeutik. Pada sebagian besar pasien dengan antikoagulan terapeutik dimulai relatif tiga hari atau lebih setelah masuk rumah sakit (17). Waktu pemberian antikoagulan terapeutik sangat penting bagi patogenesis pada progresivitas COVID-19 dengan ditemukannya bukti bahwa antikoagulan terapeutik kemungkinan lebih bermanfaat pada fase lanjut COVID-19 saat terjadi peradangan dan aktivasi kaskade koagulasi yang parah sebagai peran utama dalam patogenesis. Hal ini didukung oleh emulasi percobaan target oleh Al-Samkari et al., menyatakan bahwa inisiasi awal antikoagulan dosis terapeutik tidak mempengaruhi angka kelangsungan hidup pasien dengan penjelasan potensial bahwa inisiasi awal antikoagulan terapeutik mungkin dapat mengurangi risiko kejadian VTE tetapi meningkatkan risiko terhadap komplikasi berupa perdarahan masif yang dapat menyebabkan prognosis yang buruk. Sehingga, antikoagulan terapeutik hanya diberikan pada pasien dengan indikasi tertentu yaitu, pasien yang terkonfirmasi kejadian VTE dengan diagnostik pencitraan maupun pasien suspek VTE dengan peningkatan parameter koagulasi yang nyata dan sesuai pedoman tata laksana yang sudah ada bahwa antikoagulan terapeutik hanya digunakan pada pasien COVID-19 derajat berat atau kritis dengan menilai skoring IMPROVE (24). Maka dari itu, hingga saat ini antikoagulan profilaksis masih direkomendasikan sebagai terapi awal yang diberikan pada seluruh pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit untuk mengurangi risiko kejadian trombotik (19).

Pemberian antikoagulan pasca perawatan di rumah sakit tidak memiliki efek menguntungkan sehingga tidak direkomendasikan untuk pasien COVID-19. Jika terdapat pertimbangan lain terkait pemberian antikoagulan pasca perawatan di rumah sakit harus didasarkan pada pertimbangan faktor risiko pasien terhadap kejadian VTE yang berlanjut, mobilitas yang berkurang, dan risiko perdarahan (19).

## **Simpulan**

Penggunaan antikoagulan memiliki manfaat dalam menurunkan mortalitas pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Sesuai rekomendasi oleh pedoman bahwa antikoagulan profilaksis awal dapat diberikan pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit walaupun tidak terdapat peningkatan parameter koagulasi dengan memperhatikan kontraindikasi pada setiap pasien sedangkan jika terdapat peningkatan nilai D-dimer tiga hingga enam kali dapat dilakukan peningkatan dosis, dengan dosis terapeutik melalui monitoring parameter koagulasi seperti D-dimer, platelet count, dan fibrinogen yang berkala untuk mencegah risiko perdarahan. Antikoagulan terbanyak yang digunakan pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit adalah UFH, LMWH, dan fondaparinux.

## **Ucapan Terima Kasih**

Terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta yang telah memfasilitasi dalam penulisan tinjauan literatur ini serta dosen-dosen yang senantiasa membimbing penulis.

## **Konflik Kepentingan**

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (authorship), dan atau publikasi artikel ini.

## **Daftar Pustaka**

Albani F, Sepe L, Fusina F, Prezioso C, Baronio M, Caminiti F, et al. Thromboprophylaxis with enoxaparin is associated with a lower death rate in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection. A cohort study. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Oct 1 [dikutip 12 Juli

- 2021];27:100562. Tersedia dari: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537020303060>
- 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* [Internet]. 2020;50(1):72–81. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
- Baumann Kreuziger L, Y. Lee A, Garcia D, Et.al. COVID-19 and VTE-Anticoagulation - Hematology.org [Internet]. American Society of Hematology. 2021 [dikutip 18 nov 2021]. Tersedia dari: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
- Burhan E, Susanto AD, Isbaniah F, Nasution SA, Ginanjar E. 2020. PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19.
- Djoerban Z, Rasmin M, Kamsul Arif S, Haris S. Rekomendasi IDI Pemberian Antikoagulan Profilaksis Pada Pasien COVID-19 yang Dirawat di Rumah Sakit. 2020;
- Gómez-Mesa J, Galindo-Coral S, ... MM-C problems in, 2020 undefined. *Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19*. Elsevier [Internet]. [dikutip 12 Juli 2021]; Tersedia dari: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280620302188>
- Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langou t-Astri CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: Current evidence and future possibilities. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(2):L211–7.
- Ho FK, Petermann-Rocha F, Gray SR, Jani BD, Vittal Katikireddi S, Niedzwiedz CL, et al. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470,034 participants. *PLoS One* [Internet]. 2020 Nov 1 [dikutip 14 Nov 2021];15(11 November):e0241824. Tersedia dari: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0241824>
- Iba T, Levy J, Levi M, and JT-J of T, 2020 undefined. *Coagulopathy in COVID- 19*. Wiley Online Libr [Internet]. [dikutip 12 Juli 2021];18(9):2103–9. Tersedia Pada: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14975>
- Ionescu F, Grasso-Knight G, Castillo E, Naeem E, Petrescu I, Imam Z, et al. 2020. Therapeutic Anticoagulation Delays Death in COVID-19 Patients: Cross-Sectional Analysis of a Prospective Cohort. *TH Open*. 2020 Jul;04(03):e263–70.
- Ionescu F, Jaiyesimi I, Petrescu I, Lawler PR, Castillo E, Munoz-Maldonado Y, et al. Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective propensity score-weighted analysis. *Eur J Haematol* [Internet]. 2021 Feb 1 [dikutip 19 Juni 2021];106(2):165–74. Tersedia dari: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejh.13533>
- Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19 [Internet]. *Intensive Care Medicine* Springer; Aug 1, 2020 p. 1603–6. Tersedia dari: [https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06088-1?fbclid=IwAR0qmLQDCh3n\\_VFRMa5Q-zJP-9bK0aBHV\\_D31yIVmjQl\\_HxQust9pDUHNZO](https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06088-1?fbclid=IwAR0qmLQDCh3n_VFRMa5Q-zJP-9bK0aBHV_D31yIVmjQl_HxQust9pDUHNZO)
- Kamel AM, Sobhy M, Magdy N, Sabry N, Farid S. 2021. Anticoagulation outcomes in hospitalized Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Rev Med Virol*. 2021 May;31(3):e2180.
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2021. Keputusan menteri kesehatan republik indonesia nomor hk.01.07/menkes/5671/2021 tentang manajemen klinis tata laksana. 2021 p. 1–106.
- Liu H, Hu T, Zhang C, Chen X, ... SZ-AJ of, 2021 . Mechanisms of COVID-19 thrombosis in an inflammatory environment and new anticoagulant targets. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [dikutip 2021 Jul 12]; Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8205677/>
- 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 Jul;87(8):461–8.
- National Institute of Health. COVID-19 Treatment Guidelines 2 [Internet]. 2021 [dikutip 17 Nov

- 2021 Nov 17]. Tersedia dari: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: Cohort study. *BMJ* [Internet]. 2021 Feb 11 [Dikutip 12 Juli 2021];372. Tersedia dari: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n311>
- Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: Cohort study. *BMJ*. 2021 Feb 11;372.
- Salah HM, Mehta JL. 2021. Meta-Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. *Am J Cardiol* [Internet]. 2021;142:158–9. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.12.073>
- Shen L, Qiu L, Liu D, Wang L, Huang H, Ge H, et al. 2021. The Association of Low Molecular Weight Heparin Use and In-hospital Mortality Among Patients Hospitalized with COVID-19. *Cardiovasc Drugs Ther*.
- Vajari MK, Shirin M, Pourbagheri-Sigaroodi A, Akbari ME, Abolghasemi H, Bashash D. COVID-19-related coagulopathy: A review of pathophysiology and pharmaceutical management. *Cell Biol Int* [Internet]. 2021 [dikutip 9 Agustus 2021];1–19. Tersedia dari: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cbin.11623>
- Willim HA, Hardigaloeh AT, Supit AI. Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 ( COVID-19 ). *Intisari Sains Medis*. 2020;11(3):749–56.
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Who. 2021 [dikutip 17 Sep 2021]. Tersedia: <https://covid19.who.int/>
- Yang J, Petitjean SJL, Koehler M, Zhang Q, Dumitru AC, Chen W, et al. Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1).