

Pengaruh Penggunaan Antikoagulan Terhadap Penurunan Nilai D-Dimer pada Pasien COVID-19

Effect of Anticoagulant Use on Reducing D-Dimer in COVID-19 Patients

Feri Setiadi^{*1}, Dealya Adira Panjaitan¹, Memy Aviatin²

¹ Jurusan Farmasi STIKES Prima Indonesia

² RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso

*Korespondensi Penulis :

Feri Setiadi

Email : ferysetiadi28@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang : COVID-19 diidentifikasi sebagai penyakit sistem pernapasan namun diketahui juga berperan dalam gangguan koagulasi darah. Peningkatan nilai D-dimer secara signifikan merupakan parameter koagulasi yang menandakan adanya hiperinflamasi dan menyebabkan terjadinya hiperkoagulasi. **Tujuan :** Untuk mengetahui pengaruh penggunaan antikoagulan berdasarkan jenis antikoagulan, rute, dan lama pemberian terhadap penurunan nilai D-dimer. **Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif secara retrospektif dengan desain *cross sectional* dan menggunakan metode *total sampling*. Subjek penelitian sebanyak 246 pasien rawat inap COVID-19 di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso periode Januari-Desember 2021. **Hasil:** Pemeriksaan D-dimer sebelum dan sesudah pemberian menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dimana rata-rata sebelum 1,477 mg/L dan sesudah 0,6806 mg/L dengan penurunan sebesar 0,778 mg/L. Hasil pengujian menunjukkan terdapat pengaruh dari variabel independen (penggunaan antikoagulan) terhadap variabel dependen (penurunan nilai D-dimer) ($p < 0,05$) dimana variabel yang berpengaruh signifikan adalah jenis antikoagulan dan rute pemberian ($p < 0,05$) serta diketahui bahwa jenis antikoagulan enoxaparin dan rute subkutan adalah yang paling baik dalam menurunkan nilai D-dimer. **Kesimpulan:** Dalam upaya mengatasi hiperkoagulasi pada pasien COVID-19, penggunaan antikoagulan dengan mempertimbangkan jenis dan rute pemberian akan memberikan pengaruh signifikan terhadap penurunan nilai D-dimer.

Kata kunci : Antikoagulan, COVID-19, D-dimer

Abstract

Background: COVID-19 is identified as a respiratory system disease but also effect blood coagulation. Significant rising of D-dimer score is a coagulation parameter indicating the presence of hyperinflammation that causes hypercoagulation. **Aim:** To determine the effect of anticoagulant according to anticoagulant category, route, and duration of administration on decreasing D-dimer value. **Method:** This study was a retrospective quantitative study with cross-sectional design and total sampling method. Subjects were 246 COVID-19 inpatients at Sulianti Saroso Infectious Disease Hospital in January-December 2021. **Results:** D-dimer examination before and after administering anticoagulant showed a significant difference ($p < 0.05$). Mean score before administering the drug was 1,477 mg/L while after was 0,6806 mg/L with a decrease of 0,778 mg/L. The variables that had a significant effect were type and route of anticoagulant ($p < 0.05$). Enoxaparin and subcutaneous route were the best option in reducing D-dimer score. **Conclusion:** It was concluded that the administering anticoagulant by considering type and route of administration had significant effect on decreasing D-dimer score.

Keywords: Anticoagulant, COVID-19, D-dimer

Pendahuluan

Tahun 2020 dunia menghadapi wabah penyakit menular dimana penyebabnya merupakan jenis *Novel Coronavirus* yang diberi nama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), wabah ini diketahui bersumber dari virus yang berasal dari kelelawar di pasar hewan Kota Wuhan.¹ Sejak COVID-19 ditetapkan *World Health Organization* (WHO) sebagai pandemi global pada tanggal 11 Maret 2020 jumlah kasus infeksi COVID-19 semakin meningkat dan penyebarannya semakin meluas.²

COVID-19 diidentifikasi sebagai penyakit sistem pernapasan, namun kini diketahui juga berdampak terhadap gangguan sistem tubuh, peradangan sistemik, kerusakan fungsi organ, dan kondisi serius lainnya. Secara umum infeksi COVID-19 menunjukkan gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk, dan sesak napas. SARS-CoV-2 dapat menyebabkan sindrom pernapasan akut yang berhubungan dengan inflamasi berat, pneumonia, dan diduga berperan dalam gangguan koagulasi darah (koagulopati). Pada kasus DIC, manifestasi klinis yang utama adalah adanya perdarahan, sedangkan pada kasus COVID-19 meski ditemukan abnormalitas pada parameter koagulasi jarang terjadi perdarahan klinis melainkan terjadi

penggumpalan darah di dalam pembuluh darah atau disebut trombosis.³ Trombosis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada kasus COVID-19 yang parah. Diketahui bahwa trombosis yang mengakibatkan *Deep Vein Thrombosis* (DVT), *Pulmonary Embolism* (PE), infark serebral, dan infark miokardial terjadi pada pasien COVID-19 dengan kasus berat.⁴

Meningkatnya nilai D-dimer secara signifikan pada kasus COVID-19 berat menunjukkan adanya hiperinflamasi dan aktivasi koagulasi,⁵ hal ini dapat menjadi parameter dalam menentukan tingkat keparahan dan perkembangan penyakit serta penanda terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan resiko kematian.⁶ Beberapa studi mengenai faktor resiko keparahan dan mortalitas kasus COVID-19 telah dilakukan. Penelitian Li *et al.* menunjukkan bahwa nilai D-dimer > 1 mg/L secara signifikan lebih berkaitan terhadap tingkat keparahan infeksi (OR = 2,2; 95% CI; 1,4-3,3 dengan nilai $p < 0,001$).⁷ Penelitian Zhou *et al* menunjukkan peningkatan nilai D-dimer > 1 mg/L pada pasien COVID-19 berhubungan kuat terhadap meningkatnya resiko mortalitas (OR = 18,42; 95% CI; 2,64-128,55; nilai $p = 0,0033$).⁸ Zhang *et al* menyimpulkan bahwa pasien COVID-19 dengan nilai

D-dimer > 2,0 mg/L (meningkat empat kali lipat dari normal) memiliki tingkat mortalitas lebih tinggi daripada pasien dengan D-dimer < 2mg/L (12/67 vs 1/267). Zhang juga menyimpulkan nilai D-dimer > 2 mg/L dapat menjadi prediktor resiko mortalitas pasien COVID-19 di rumah sakit (HR 51,5; p < 0,001; CI 95%; 12,9-206,7).⁹

Antikoagulan adalah obat yang bekerja secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi faktor koagulasi dan menghambat proses koagulasi dan pembentukan fibrin.¹⁰ Pemberian antikoagulan pada pasien COVID-19 diketahui berpengaruh terhadap penurunan nilai D-dimer. Hal ini berdasarkan penelitian Tassiopoulos *et al.* yang menyebutkan bahwa pemberian antikoagulan pada awal terapi dapat secara kuat mengontrol kadar D-dimer dan dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup. Hasil menunjukkan angka mortalitas secara signifikan lebih rendah pada pasien yang diberikan antikoagulan dibanding pasien tanpa terapi antikoagulan (mortalitas keseluruhan 27,47 vs 58,6 %, P < 0,001) dan rata-rata maksimum nilai D-dimer lebih rendah terdapat pada pasien dengan terapi antikoagulan (7,553mg/L vs 12,343 mg/L).⁴ Hasil penelitian tersebut serupa dengan penelitian Pratiwi & Adhityasmara yang menunjukkan rata-rata nilai D-dimer

mengalami penurunan dari 1,839 mg/L menjadi 0,799 mg/L, hal ini menunjukkan bahwa terapi antikoagulan berpengaruh dalam penurunan nilai D-dimer.¹¹

Penggunaan antikoagulan sudah mulai diterapkan sebagaimana tercantum dalam lampiran Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/5671/2021 tentang Manajemen Klinis Tata Laksana *Corona Virus Disease-2019* (COVID-19) di Fasilitas Pelayanan Kesehatan,¹² namun hingga saat ini penelitian mengenai penggunaannya pada kasus COVID-19 belum banyak dilakukan di Indonesia. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan antikoagulan terhadap nilai D-dimer sebelum dan sesudah pemberian pada pasien COVID-19.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik kuantitatif secara restrospektif dengan rancangan *cross sectional* (potong lintang). Teknik sampling menggunakan *non probability sampling* dengan jenis *total sampling*. *Total sampling/sampling* jenuh yakni cara penentuan sampel dengan menetapkan seluruh anggota populasi sebagai sampel. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien rawat inap.

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien COVID-19 di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso Jakarta Utara periode Januari-Desember 2021 yang ditentukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini: Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan hasil PCR positif dan menjalani rawat inap, pasien dengan tingkat keparahan derajat sedang, usia 17 - 65 tahun, pemeriksaan D-dimer dilakukan ≥ 2 kali, diberi satu jenis regimen obat antikoagulan. Kriteria eksklusi: terapi antikoagulan ditujukan untuk mengatasi penyakit penyerta, pasien ibu hamil, pasien dengan riwayat trauma/pasca operasi, pasien yang meninggal dalam waktu terapi, pasien dengan rekam medis tidak lengkap.

Data yang diperoleh akan dilakukan analisis secara statistik menggunakan *software IBM SPSS Statistics 20*.

Hasil

Diketahui dari 246 pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian lebih banyak berjenis kelamin laki-laki. Kelompok usia pasien terbanyak yaitu 36-45 tahun. Penyakit penyerta yang paling banyak ditemukan yakni hipertensi (Tabel 1).

Gambaran pola penggunaan antikoagulan pada penelitian ini tercantum pada Tabel 2. Diketahui antikoagulan yang paling banyak

digunakan yaitu enoxaparin. Penggunaan antikoagulan paling banyak secara parenteral melalui subkutan. Lama penggunaan antikoagulan yang banyak terjadi yakni selama 4-6 hari.

Tabel 1. Gambaran Karakteristik Pasien

Karakteristik Responden	Frekuensi (%) (n=246)
Jenis Kelamin	
▪ Laki-laki	135 (54,9)
▪ Perempuan	111 (45,1)
Usia	
▪ 17-25 tahun	23 (9,3)
▪ 26-35 tahun	29 (11,8)
▪ 36-45 tahun	74 (30,1)
▪ 46-55 tahun	68 (27,6)
▪ 56-65 tahun	52 (21,1)
Penyakit Penyerta	
▪ Tanpa Penyakit Penyerta	148 (60,2)
▪ Hipertensi	63 (25,6)
▪ DM	18 (7,3)
▪ Asma	5 (2,0)
▪ Penyakit Jantung	3 (1,2)
▪ Obesitas	2 (0,8)
▪ ARDS	2 (0,8)
▪ TB	1 (0,4)
▪ Penyakit Ginjal	1 (0,4)
▪ Kanker	1 (0,4)
▪ HIV/AIDS	1 (0,4)
▪ Psikosis	1 (0,4)

Hasil pemeriksaan D-dimer tercantum dalam tabel 3. Rata-rata nilai D-dimer sebelum penggunaan antikoagulan dan setelah penggunaan antikoagulan menunjukkan penurunan sebesar 0,7783 mg/L dengan hasil uji statistik Wilcoxon p-value 0,000.

Tabel 2. Pola Penggunaan Antikoagulan

Pola Penggunaan Antikoagulan	Frekuensi (n = 246)	%
Jenis		
▪ Enoxaparin	196	79,7
▪ Fondaparinux	25	10,2
▪ Rivaroxaban	17	6,9
▪ Edoxaban	6	2,4
▪ Heparin Natrium	2	0,8
Rute		
▪ Subkutan	224	91,1
▪ Oral	22	8,9
Lama Pemberian		
▪ 1-3 hari	33	13,4
▪ 4-6 hari	122	49,6
▪ 7-9 hari	61	24,8
▪ ≥10 hari	30	12,2

Hasil uji regresi logistik biner antara penggunaan antikoagulan (jenis obat antikoagulan yang diberikan, rute pemberian, dan lama pemberian) sebagai variabel independen terhadap variabel dependen yaitu penurunan nilai D-dimer pada analisis *Omnibus Test of Model Coefficients* didapatkan nilai p-value yang signifikan ($p < 0,05$). Pada hasil Pendugaan Parameter (*Variable in the Equation*) (Tabel 4) diketahui hanya variabel jenis antikoagulan dan rute pemberian yang menunjukkan pengaruh signifikan.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan D-dimer

Nilai	Rata-rata (mg/L)	p-value
D-dimer Sebelum	1,477	
D-dimer Sesudah	0,6806	0,000
Selisih D-dimer	0,7783	

Tabel 4. Hasil Pendugaan Parameter

Variabel	Sig.	Exp (B)	95% C.I. for EXP(B)	
			Lower	Upper
Jenis Antikoagulan	0,011	0,426	0,220	0,825
Rute Pemberian	0,014	19,272	1,829	203,083
Lama Pemberian	0,159	1,189	0,846	1,671

Hasil uji kruskal wallis untuk mengetahui jenis antikoagulan dan rute pemberian yang dapat memberikan rata-rata penurunan nilai D-dimer terbesar ditunjukkan pada Tabel 5. Diketahui antikoagulan enoxaparin dan rute subkutan memiliki *mean rank* tertinggi, namun secara statistik perbedaan *mean rank* antara satu dengan lain tidak bermakna signifikan ($\text{Sig} > 0,05$).

Tabel 5. Rata-rata Penurunan D-dimer Berdasarkan Obat & Rute Antikoagulan

Penggunaan Antikoagulan	Mean Rank	p-value	p-value Standar
Jenis Antikoagulan			
▪ Enoxaparin	128,63	0,246	0,05
▪ Fondaparinux	108,60		
▪ Rivaroxaban	101,68		
▪ Edoxaban	91,00		
▪ Heparin Na	90,50		
Rute			
▪ Subkutan	125,48	0,162	0,05
▪ Oral	103,34		

Pembahasan

Hal yang mempengaruhi laki-laki lebih rentan terinfeksi COVID-19 salah satunya yakni faktor mobilitas laki-laki yang relatif lebih tinggi serta tingkat

kedisiplinan penerapan protokol kesehatan yang cenderung lebih rendah dibanding perempuan.¹³ Studi Styawan menyebutkan kasus positif COVID-19 di Indonesia paling banyak terjadi pada penduduk berusia relatif muda yakni 31-45 tahun. Kelompok usia tersebut termasuk usia produktif yang tinggi mobilitas dan aktivitas di luar rumah yang mana banyak ditujukan untuk keperluan bekerja. Selain itu tingginya frekuensi interaksi sosial dengan orang lain serta seringnya bersentuhan dengan tempat-tempat publik menyebabkan kelompok usia ini lebih rentan terpapar COVID-19.¹⁴

Styawan juga yang menyebutkan bahwa hipertensi adalah penyakit penyerta yang paling banyak dialami oleh pasien COVID-19 di Indonesia dengan persentase > 60%.¹⁴ Menurut Kario *et al.*, pada pasien COVID-19 yang memiliki penyakit penyerta hipertensi terjadi peningkatan ekspresi ACE-2 (*Angiotensin-Converting Enzym-2*) yang merupakan reseptor target SARS-CoV-2. Kondisi ini menyebabkan tingginya kerentanan pasien hipertensi terhadap infeksi COVID-19.¹⁵

Enoxaparin termasuk antikoagulan LMWH (*Low Molecular Weight Heparin*) yang paling banyak digunakan dalam pengobatan klinis.¹⁶ Moores *et al.* dalam *guideline international CHEST (The American College of Chest Physicians)*

menyebutkan bahwa penggunaan antikoagulan tromboprolifaksis pada pasien COVID-19 menggunakan LMWH atau fondaparinux lebih direkomendasikan daripada UFH (*Unfractionated Heparin*).¹⁷ Ikatan antara UFH dengan protein plasma dan endotel membuat efek antikoagulannya tidak dapat diprediksi sehingga memerlukan pemantauan aPTT (*activated partial thromboplastin time*), sedangkan efek antikoagulan dari LMWH dapat diprediksi sehingga pemantauan laboratorium berkala tidak perlu dilakukan.¹⁰ Pemilihan LMWH /fondaparinux bertujuan untuk meminimalisir kontak langsung antara petugas medis dengan pasien COVID-19 pada saat pengambilan sampel darah yang diperlukan untuk pemantauan berkala aPTT bila menggunakan antikoagulan UFH.¹⁷

Studi kohort yang dilakukan Flam *et al.* di Swedia menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara penggunaan antikoagulan oral langsung dengan risiko keparahan COVID-19 (aHR, 0,76; CI 95%; 0,51-1,12).¹⁸ Antikoagulan oral kurang direkomendasikan karena bioavailabilitas dan onset yang dimiliki tidak lebih cepat dari injeksi sedangkan pasien COVID-19 memiliki resiko perburukan klinis yang cepat. Pasien kemungkinan juga mendapat terapi

antivirus dan atau terapi lainnya yang digunakan secara bersama-sama, yang mana hal ini dapat mempengaruhi farmakodinamik dan resiko perdarahan yang terkait interaksi dengan antikoagulan oral direk (DOAC/*Direct Oral Anticoagulant*).^{17,19}

Studi kohort Ionescu *et al.* pada delapan rumah sakit di Michigan tenggara, Amerika Serikat menyebutkan bahwa lama penggunaan terapi antikoagulan yang disarankan konsensus ahli setempat yakni selama 5 hari dan dapat diperpanjang jika terdapat indikasi yang jelas atau berdasarkan kebijakan dokter penanggung jawab pasien.²⁰ Srivastava *et al.* memaparkan bahwa dosis antikoagulan dan durasi pemakaian yang optimal perlu ditentukan secara tepat berdasarkan pemantauan rutin parameter koagulasi pasien. Kondisi pasien yang menunjukkan perbaikan, aktif mobilisasi, dan hasil pemantauan berkala tidak menunjukkan adanya resiko trombotik yang tinggi maka pemberian antikoagulan profilaksis dapat dihentikan.²¹

Hasil pemeriksaan nilai D-dimer menunjukkan perbedaan bermakna antara nilai D-dimer sebelum penggunaan antikoagulan dengan nilai D-dimer setelah penggunaan antikoagulan. Hal ini sejalan dengan penelitian Sianipar yang dilakukan di

RSUP H. Adam Malik Medan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai D-dimer sebelum dan sesudah pemberian tromboprolifaksis pada kelompok antikoagulan LMWH maupun non LMWH ($p=0,016$; $0,034$).²² Studi kohort yang dilakukan Tassiopoulos *et al.* terhadap 195 pasien *Stony Brook University Hospital*, New York menunjukkan bahwa penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 dapat mengontrol nilai D-dimer mencegah terjadinya komplikasi berupa tromboemboli serta mempertahankan perfusi organ, serta dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup.⁴

Diketahui hanya variabel jenis antikoagulan dan rute pemberian yang menghasilkan pengaruh signifikan terhadap penurunan nilai D-dimer ($p < 0,05$; $0,011$ & $0,014$). Jenis antikoagulan sendiri memiliki mekanisme kerja yang berbeda-beda baik yang bekerja secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi faktor koagulasi dan menghambat proses koagulasi.¹⁰ Rute pemberian berperan dalam kecepatan obat mencapai target dan efek samping yang ditimbulkan. Pemilihan rute pemberian perlu dipertimbangkan mengingat resiko perburukan klinis yang cepat pada pasien COVID-19 dan potensi interaksi antar obat.^{17,23} Frekuensi penggunaan antikoagulan tersebut dalam satu hari didasarkan

pada dosis antikoagulan yang dibutuhkan, dimana pemberian dosis dan lama penggunaan yang optimal ditentukan berdasarkan kondisi klinis dan parameter koagulasi pasien.²¹

Antikoagulan enoxaparin dan rute subkutan merupakan penggunaan antikoagulan yang paling baik dalam menurunkan nilai D-dimer dilihat dari besar penurunan yang terjadi. Namun, secara statistik perbedaan *mean rank* antara antikoagulan satu dengan antikoagulan lain tidak bermakna signifikan ($\text{Sig} > 0,05$). Chandra menyebutkan bahwa antikoagulan enoxaparin merupakan antikoagulan LMWH yang paling banyak digunakan serta direkomendasikan untuk penggunaan pada pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan sedang hingga berat.¹⁶ Antikoagulan LMWH bekerja menghambat pembekuan darah dengan menginhibisi jalur perubahan fibrinogen menjadi fibrin. LMWH akan mengaktifasi antitrombin III sehingga faktor Xa dihambat dan tidak terjadi konversi fibrinogen menjadi fibrin yang dapat menyebabkan terbentuknya bekuan darah. Efek yang ditimbulkan dari pemberian LMWH lebih dapat diprediksi dibanding UFH serta waktu paruh LMWH yang lebih panjang dan bioavailabilitasnya yang lebih baik dapat mempengaruhi daya terapeutik yang dihasilkan.²⁴ Alagga *et al.* menyebutkan

bahwa rute pemberian obat berperan secara langsung mempengaruhi tingkat kecepatan absorpsi obat dan bioavailabilitas dari obat tersebut.²⁵ Penggunaan rute subkutan untuk berbagai obat dipilih berdasarkan bioavailabilitasnya yang tinggi dan onset kerja yang cepat dibanding penggunaan oral.¹⁹ Pertimbangan ini perlu diperhatikan dalam penanganan COVID-19 mengingat dapat terjadi resiko perburukan klinis yang cepat pada pasien COVID-19.

Penelitian ini dapat menambah informasi terkait penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam meningkatkan modalitas terapi. Keterbatasan penelitian ini yaitu penelitian yang bersifat retrospektif dengan data yang berdasarkan rekam medis sehingga memiliki kemungkinan adanya pengaruh klinis terhadap nilai D-dimer yang tidak tercatat pada rekam medis.

Kesimpulan

Pemberian antikoagulan dengan mempertimbangkan jenis dan rute pemberian dalam upaya mengatasi hiperkoagulasi pada pasien COVID-19 akan memberikan pengaruh terhadap nilai D-dimer yakni terjadi penurunan nilai D-dimer setelah penggunaan antikoagulan dibandingkan sebelum penggunaan.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Covid-19 Situation Report. *World Heal Organ*. 2020;31(2):61-66.
2. World Health Organization. COVID 19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global Research and Innovation Forum: Towards a Research Roadmap. *Glob Res Collab Infect Dis Prep*. Published online 2020:1-10.
3. Rusdiana T, Akbar R. Perkembangan Terkini Terapi Antikoagulan Pada Pasien Covid-19 Bergejala Berat. *J Sains Farm Klin*. 2020;7(3):248. doi:10.25077/jsfk.7.3.248-254.2020
4. Tassiopoulos AK, Mofakham S, Rubano JA, et al. D-Dimer-Driven Anticoagulation Reduces Mortality in Intubated COVID-19 Patients: A Cohort Study With a Propensity-Matched Analysis. *Front Med*. 2021;8(February):1-10. doi:10.3389/fmed.2021.631335
5. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191(April):9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024
6. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva (English Ed)*. 2021;45(1):42-55. doi:10.1016/j.medine.2020.06.006
7. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-118. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006
8. Zhou F, Yu T, Du R, 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):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
9. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324-1329. doi:10.1111/jth.14859
10. Vene N, Mavri A. An Overview of the Anticoagulant Drugs Used in Routine Clinical Practice. *Anticoagulant Drugs*. Published online 2018:1-10. doi:10.5772/intechopen.76206

11. Pratiwi ADE, Adhityasmara D. Gambaran Penggunaan Antikoagulan Pada Pasien Covid-19 Di Salah Satu Rumah Sakit Rujukan Covid-19 Di Kota Semarang. *Sebatik*. 2021;25(2):442-448. doi:10.46984/sebatik.v25i2.1619
12. Kemenkes. *Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disease (Covid-19) Revisi 5*.; 2020.
13. Riyadi R, Larasaty P. Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Kepatuhan Masyarakat Pada Protokol Kesehatan Dalam Mencegah Penyebaran Covid-19. *Semin Nas Off Stat*. 2021;2020(1):45-54. doi:10.34123/semnasoffstat.v2020i1.431
14. Styawan A. Seminar Nasional Official Statistics 2020: Statistics in the New Normal, A Challenge of Big Data and Official Statistics Pandemi Covid-19 Dalam Perspektif Demografi. 2020;(September):182-189.
15. Kario K, Morisawa Y, Sukonthasarn A, et al. COVID-19 and hypertension—evidence and practical management: Guidance from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens*. 2020;22(7):1109-1119. doi:10.1111/jch.13917
16. Chandra A, Chakraborty U, Ghosh S, Dasgupta S. Anticoagulation in COVID-19: Current concepts and controversies. *Postgrad Med J*. Published online 2021:395-402. doi:10.1136/postgradmedj-2021-139923
17. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(3):1143-1163. doi:10.1016/j.chest.2020.05.559
18. Flam B, Wintzell V, Ludvigsson JF, Mårtensson J, Pasternak B. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *J Intern Med*. 2021;289(3):411-419. doi:10.1111/joim.13205
19. Usach I, Martinez R, Festini T, Peris JE. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther*. 2019;36(11):2986-2996. doi:10.1007/s12325-019-01101-6
20. Ionescu F, Jaiyesimi I, Petrescu I, et al. Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective propensity score-weighted analysis. *Eur J Haematol*. 2021;106(2):165-174. doi:10.1111/ejh.13533
21. Srivastava S, Garg I, Bansal A, Kumar B. COVID-19 infection and thrombosis. *Clin Chim Acta*.

2020;510:344-346. doi:10.1016/j.cca.2020.07.046

22. Sianipar RP. Hubungan Penggunaan Tromboprofilaksis Low Molecular Weight Heparin terhadap D-Dimer dan Rasio Pao₂/Fio₂ pada Pasien Covid-19. Published online 2021.
23. Alagga AA, Gupta V. *Drug Absorption*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. <http://europepmc.org/books/NBK557405>
24. Solari F, Varacallo M, Internet S, Solari F, Varacallo M. Search life-sciences literature Low Molecular Weight Heparin (LMWH) Low Molecular Weight Heparin (LMWH). Published online 2018:17-21.
25. Alagga AA, Gupta V, Abdulrahman I, Faisal B, Arabia S. Drug Absorption. *StatPearls StatPearls Publ Isl*. 2021;(PMID: 32491337):5-8.