

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA  
LMWH DAN UFH TERHADAP TERJADINYA  
KOAGULOPATI PASIEN COVID-19 DI RS  
BETHESDA**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh:

**GILANG SURYA PARTANA**

**41180216**

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

YOGYAKARTA

2022

# **PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA LMWH DAN UFH TERHADAP TERJADINYA KOAGULOPATI PASIEN COVID-19 DI RS BETHESDA**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh:

**GILANG SURYA PARTANA**

**41180216**

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

YOGYAKARTA

2022

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI**

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : GILANG SURYA PARTANA

NIM : 41180216

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA LMWH DAN UFH TERHADAP TERJADINYA KOAGULOPATI PASIEN COVID-19 DI RS BETHESDA**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih data (*database*), merawat dan mempublikasi Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya,

Yogyakarta, 29 Juni 2022

Yang menyatakan,



Gilang Surya Partana

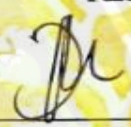
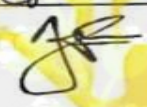
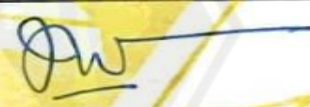
**LEMBAR PENGESAHAN**  
Skripsi dengan judul:

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA LMWH DAN UFH TERHADAP  
TERJADINYA KOAGULOPATI PASIEN COVID-19 DI RS BETHESDA**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

**Gilang Surya Partana**  
**41180216**

dalam ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana dan dinyatakan **DITERIMA**  
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran pada 29 Juni 2022

- | Nama Dosen   | Tanda Tangan   |
|--|--|
| 1. dr. Wiwiek Probowati, Sp.PD., KHOM., :<br>FINASIM<br>(Dosen Pembimbing I) |   |
| 2. dr. Teguh Kristian Perdamaian, MPH :<br>(Dosen Pembimbing II)             |  |
| 3. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp.PA :<br>(Dosen Penguji)              |  |

Yogyakarta, 29 Juni 2022

**Disahkan Oleh:**  
**Wakil Bidang I Akademik**

  
  
**dr. The Maria Meiwati Widagdo,**  
**Ph.D**

  
**dr. Christiane Marlene Sooi,**  
**M.Biomed**

**PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI**

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA LMWH DAN UFH TERHADAP  
TERJADINYA KOAGULOPATI PASIEN COVID-19 DI RS BETHESDA**

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 29 Juni 2022



Gilang Surya Partana

DUTA WACANA

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI**

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : GILANG SURYA PARTANA

NIM : 41180216

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA LMWH DAN UFH TERHADAP TERJADINYA KOAGULOPATI PASIEN COVID-19 DI RS BETHESDA**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih data (*database*), merawat dan mempublikasi Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya,

Yogyakarta, 29 Juni 2022

Yang menyatakan,



Gilang Surya Partana

## KATA PENGANTAR

Penulis mengucapkan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena telah memberikan kekuatan dan ketekunan untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul **“Perbandingan Efektivitas Antara LMWH dan UFH Terhadap Terjadinya Koagulopati Pasien COVID-19 di RS Bethesda”** sebagai syarat untuk menyelesaikan Program Sarjana (S1) di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang mendukung karya tulis ilmiah ini, sehingga dapat selesai dengan baik dan memberikan manfaat kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa atas penyertaan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
2. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang memberikan izin penulisan karya tulis ilmiah ini.
3. dr. Wiwiek Probowati, Sp.PD., KHOM., FINASIM selaku dosen pembimbing I peneliti yang telah membimbing, meluangkan waktu, bersabar dan membagikan ilmu kepada penulis untuk menyusun karya tulis ilmiah ini.
4. dr. Teguh Kristian Perdamaian, MPH selaku dosen pembimbing II peneliti yang telah meluangkan waktu, membimbing dan membagikan ilmu dengan penuh kesabaran kepada penulis untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

5. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp.PA selaku dosen penguji peneliti yang telah memberikan masukan, meluangkan waktu, membagikan ilmu dan membimbing dengan penuh untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
6. Bapak Yuson selaku pengurus Litbang Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang membantu memberikan izin penelitian.
7. Ibu Yulis dan petugas rekam medis Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang membantu mempersiapkan data serta memberikan ijin untuk penelitian ini.
8. Segenap dosen dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah membantu penulis dalam segala hal untuk menyelesaikan penelitian ini.
9. Christiana Rudijati dan Joko Partono selaku orang tua tercinta yang telah memberikan tantangan, motivasi, dukungan, dorongan dan semangat untuk menyelesaikan penelitian ini.
10. Korin Bagas Pranata, Yehezkiel Wim Utomo, Benedikta Aurelia Ferdinanda, Claudia Errin Pangestika, Christine Johanna Alamanda, Raquel Daniel Hendra Kurniawan selaku teman baik penulis yang mendukung untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
11. Teman sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana angkatan 2018 “Sternum” yang memberikan suasana saling mendukung dengan penuh semangat terhadap tugas karya tulis ilmiah ini.



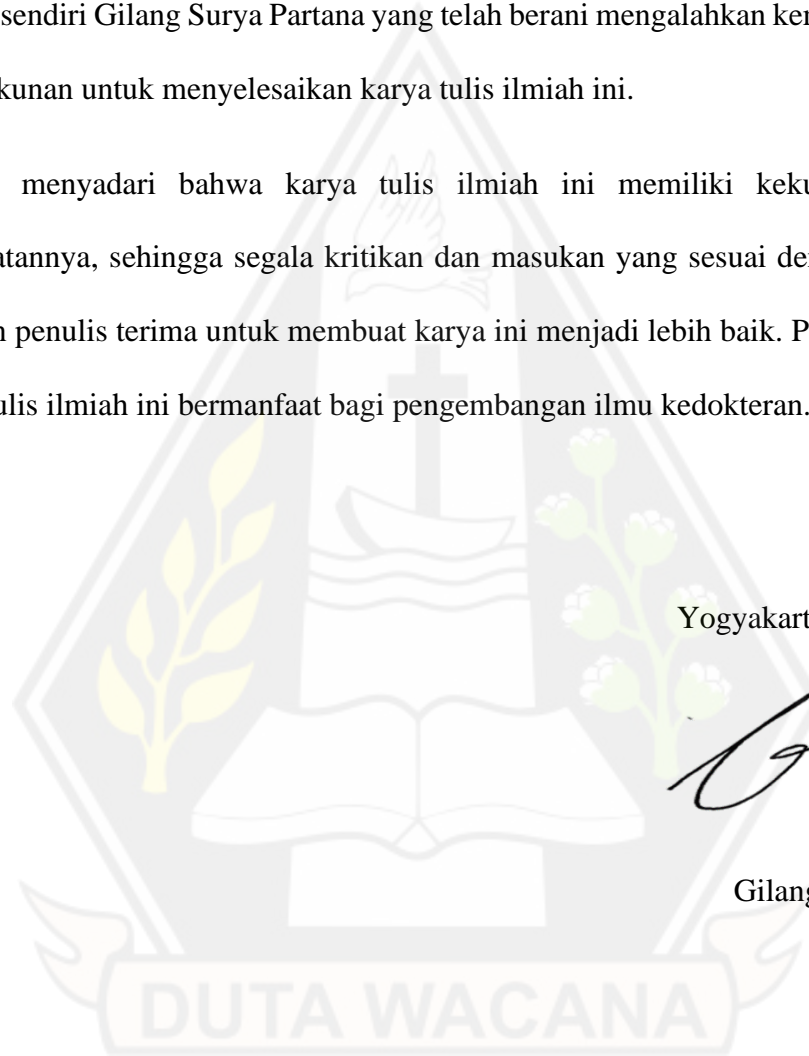
12. Sonya Grathia Virginia Moningka dan Karina Gladys Sutanto selaku teman baik penulis yang selalu memberikan dukungan dan bantuan hingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
13. Diri sendiri Gilang Surya Partana yang telah berani mengalahkan kemalasan dengan ketekunan untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini memiliki kekurangan dalam pembuatannya, sehingga segala kritikan dan masukan yang sesuai dengan penelitian ini akan penulis terima untuk membuat karya ini menjadi lebih baik. Penulis berharap karya tulis ilmiah ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu kedokteran.

Yogyakarta, 29 Juni 2022



Gilang Surya Partana



## DAFTAR ISI

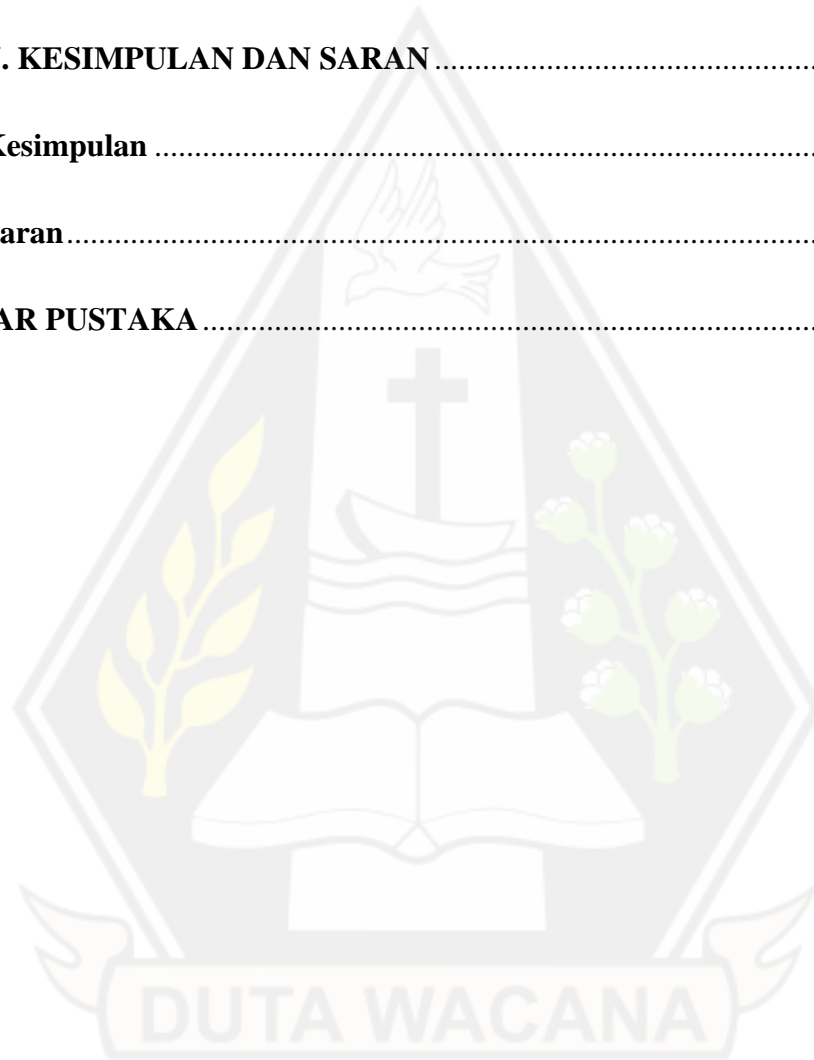
<b>HALAMAN JUDUL PENELITIAN .....</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....</b>	<b>iii</b>
<b>LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....</b>	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>xv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xvi</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xvii</b>
<b>BAB I.....</b>	<b>1</b>
<b>PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 LATAR BELAKANG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 RUMUSAN MASALAH .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 TUJUAN PENELITIAN.....</b>	<b>4</b>
1.3.1 Tujuan Umum.....	4

1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
<b>1.4 MANFAAT PENELITIAN</b> .....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat Aplikatif.....	5
1.4.3 Manfaat Metodologis.....	5
<b>1.5 KEASLIAN PENELITIAN</b> .....	6
<b>BAB II</b> .....	7
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	7
<b>2.1 COVID-19</b> .....	7
2.1.1 Pengertian COVID-19 .....	7
2.1.2 Virulensi SARS-CoV-2 .....	8
2.1.3 Tatalaksana COVID-19 .....	8
2.1.4 Diagnosis COVID-19 .....	10
<b>2.2 KOAGULOPATI PADA COVID-19</b> .....	10
2.2.1 Pengertian Koagulopati pada COVID-19.....	10
2.2.2 Patofisiologi Koagulopati .....	10
2.2.3 Diagnosis Koagulopati COVID-19.....	12
<b>2.3 D-DIMER</b> .....	13

2.3.1 Pengertian D-dimer.....	13
2.3.2 Struktur dan Sintesis D-dimer .....	14
2.3.3 Faktor Resiko Peningkatan Kadar D-dimer.....	16
<b>2.4 ANTIKOAGULAN .....</b>	<b>16</b>
2.4.1 Pengertian Antikoagulan.....	16
2.4.2 Obat Antikoagulan.....	17
2.4.3 Penggunaan Antikoagulan pada COVID-19.....	21
2.4.4 Dosis Antikoagulan pada COVID-19 .....	23
2.4.5 Monitor Tatalaksana Antikoagulan .....	24
2.4.6 Antikoagulan yang tidak disarankan pada COVID-19.....	24
<b>2.5 KERANGKA TEORI.....</b>	<b>26</b>
<b>2.6 KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>27</b>
<b>2.7 HIPOTESIS .....</b>	<b>27</b>
<b>BAB III.....</b>	<b>28</b>
<b>METODE PENELITIAN.....</b>	<b>28</b>
3.1 DESAIN PENELITIAN .....	28
3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	28
3.3 POPULASI DAN SAMPLING.....	30

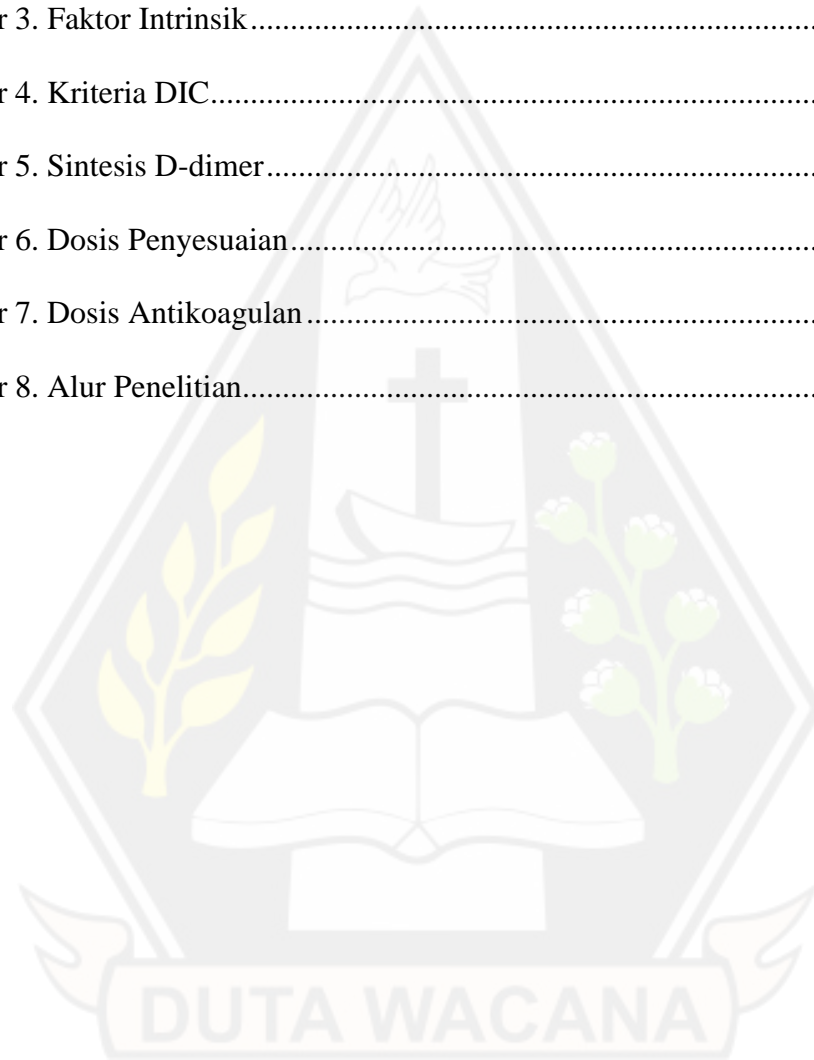
3.3.1 Populasi.....	30
3.3.2 Sampel .....	30
<b>3.4 VARIABEL PENELITIAN DAN DEFINISI OPERASIONAL .....</b>	<b>32</b>
3.4.1 Variabel Penelitian.....	32
3.4.2 Definisi Operasional .....	32
<b>3.5 PERHITUNGAN BESAR SAMPEL .....</b>	<b>33</b>
<b>3.6 INSTRUMEN PENELITIAN.....</b>	<b>35</b>
<b>3.7 ETIKA PENELITIAN .....</b>	<b>35</b>
<b>3.8 ALUR PENELITIAN.....</b>	<b>35</b>
<b>3.9 ANALISIS DAN PENGOLAHAN DATA .....</b>	<b>36</b>
3.9.1 Analisis Univariat .....	36
3.9.2 Analisis Bivariat .....	36
<b>3.10 JADWAL PENELITIAN.....</b>	<b>37</b>
<b>BAB IV .....</b>	<b>38</b>
<b>HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>38</b>
4.1.1 Analisis Univariat (Karakteristik Dasar Subjek Penelitian) .....	39
4.1.2 Analisis Bivariat .....	41
4.1.3 Efek LMWH dan UFH terhadap Koagulopati pada Pasien COVID-19 .....	43

4.1.4 Uji Stratifikasi.....	44
<b>4.2 Pembahasan .....</b>	<b>45</b>
<b>4.3 Keterbatasan Penelitian.....</b>	<b>55</b>
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>56</b>
5.1 Kesimpulan .....	56
5.2 Saran.....	56
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>57</b>



**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Transmisi SARS-CoV-2.....	11
Gambar 2. Aktivasi Faktor Jaringan .....	12
Gambar 3. Faktor Intrinsik.....	12
Gambar 4. Kriteria DIC.....	13
Gambar 5. Sintesis D-dimer.....	15
Gambar 6. Dosis Penyesuaian.....	23
Gambar 7. Dosis Antikoagulan.....	24
Gambar 8. Alur Penelitian.....	38



**DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2. Gejala COVID-19 .....	7
Tabel 3. Tatalaksana COVID-19.....	9
Tabel 4. Faktor Resiko Kadar D-dimer.....	16
Tabel 5. Heparin.....	17
Tabel 6. LMWH .....	18
Tabel 7. Fondaparinux .....	19
Tabel 8. Warfarin .....	19
Tabel 9. Antikoagulan Oral Baru .....	20
Tabel 10. Definisi Oprasional .....	32
Tabel 11. Jadwal Penelitian.....	37
Tabel 12. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian Variabel Kategorik.....	40
Tabel 13. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian Variabel Numerik .....	41
Tabel 14. Analisis Bivariat Variabel Kategorik.....	42
Tabel 15. Analisis Bivariat Variabel Numerik.....	43
Tabel 16. Efek LMWH dan UFH terhadap Koagulopati .....	44
Tabel 17. Uji Stratifikasi.....	45



**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Analisis SPSS .....	65
Lampiran 2. Ethical Approval.....	80
Lampiran 3. Curriculum Vitae .....	81



## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Infeksi varian baru virus corona yang disebut SARS-CoV-2 pertama kali ditemukan di Wuhan, Tiongkok pada tahun 2019. Infeksi SARS-CoV-2 dapat mengakibatkan terjadinya koagulopati. Pasien COVID-19 dengan koagulopati dapat dilihat dengan kadar D-dimer yang meningkat secara signifikan. Pemberian antikoagulan disarankan untuk mencegah terjadinya hiperkoagulasi yang berpotensi mengakibatkan *Venous Thromboembolism* (VTE). Rekomendasi terkini pada pasien COVID-19 dengan koagulopati adalah *Low-Molecular Weight Heparin* (LMWH) dan *Unfractionated Heparin* (UFH) untuk mencegah terjadinya koagulopati.

**Tujuan:** Untuk mengetahui perbedaan efektivitas antara LMWH dan UFH terhadap terjadinya koagulopati pasien COVID-19.

**Metode:** Penelitian kuantitatif dengan desain *case control*. Pengambilan sampel menggunakan data sekunder rekam medis pasien COVID-19 di RS Bethesda pada periode tahun 2020-2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Variabel terikat merupakan Status Koagulopati, sedangkan variabel bebas merupakan antikoagulan LMWH atau UFH. Penelitian ini membandingkan efektivitas LMWH dan UFH terhadap terjadinya koagulopati dilihat dari kadar D-dimer. Kelompok kasus berjumlah 61 subjek diambil dari kadar D-dimer  $\geq 1.500$  ng/ml dan kelompok kontrol berjumlah 47 diambil dari kadar D-dimer  $< 1.500$  ng/ml. Data dianalisis menggunakan univariat, chi-square, man-whitney, independent t-test dan uji stratifikasi.

**Hasil:** Didapatkan hasil sampel sebanyak 108 subjek. Terdapat perbedaan bermakna antara LMWH dan UFH terhadap terjadinya koagulopati. Pasien dengan LMWH beresiko lebih rendah mengalami koagulopati ( $p= 0,002$ , odds ratio (OR) = 0,26, 95% confidence interval (CI) 0,118 - 0,592).

**Kesimpulan:** LMWH lebih efektif dalam mengurangi potensi terjadinya koagulopati dibandingkan UFH.

**Kata kunci:** COVID-19, D-dimer, Koagulopati, LMWH, UFH

## ABSTRACT

**Background:** New variant of corona virus which is called SARS-CoV-2 was first found in Wuhan, China in 2019. The infection of SARS-CoV-2 can cause coagulopathy in patients. COVID-19 patients with coagulopathy can be seen with the significant increase of D-dimer. The administration of anticoagulant is recommended to prevent hypercoagulation which leads to Venous Thromboembolism (VTE). The current recommendation for COVID-19 patients with coagulopathy is Low-Molecular Weight Heparin (LMWH) and Unfractionated Heparin (UFH) to prevent coagulopathy.

**Objective:** To compare the effect of LMWH and UFH to reduce coagulopathy in COVID-19.

**Methods:** This is a quantitative research with a case-control design. This research used secondary data from medical records of COVID-19 patients year 2019-2020 period in Bethesda Hospital that fits the inclusion and exclusion criterias. The independent variable is coagulopathy status, and the dependent variable is the UFH and LMWH anticoagulants. This research compares the effectivity of LMWH and UFH towards the coagulopathy known from the D-dimer levels. The case group consists of 61 subjects with D-dimer levels of  $\geq 1.500$  ng/ml and control group consists of 47 subjects with D-dimer levels of  $< 1.500$  ng/ml. Data was analyzed using univariat, chi-square, man-whitney, independent t-test, and stratification test.

**Results:** The sample size was 108. The odd of coagulopathy showed significant different on LMWH and UFH. Patient with LMWH has lower risk of coagulopathy than UFH ( $p = 0,002$ , odds ratio (OR) = 0,26, 95% confidence interval (CI) 0,118 - 0,592).

**Conclusion:** The use of LMWH seem to be more effective at reducing risk of coagulopathy than UFH.

**Keyword:** Coagulopathy, COVID-19, D-dimer, LMWH, UFH

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 LATAR BELAKANG

Penyakit pernafasan akut yang sedang terjadi akibat infeksi varian baru *virus corona* pertama kali dilaporkan di Wuhan, provinsi Hubei, Tiongkok pada Desember 2019. Virus ini merupakan *novel coronavirus* yang dapat disebut dengan SARS-CoV-2. Infeksi terjadi secara cepat menyebar ke seluruh Tiongkok dan seluruh dunia pada beberapa minggu. Penyebaran penyakit yang cepat membuat *World Health Organization* (WHO) menyatakan keadaan ini sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) pada Januari 2020 dan memberi nama penyakit ini *coronavirus diseases 2019* (COVID-19) (Guo *et al.*, 2020).

Menurut WHO, hingga 27 Agustus 2021 manusia yang terinfeksi COVID-19 berjumlah 214.468.601 dan 4.470.969 mengalami kematian di seluruh dunia. Penduduk benua Amerika memiliki jumlah kasus tertinggi di dunia dengan 82.868.668 kasus positif. Jumlah kasus terendah terdapat di benua Afrika dengan jumlah 5.566.507 kasus. Infeksi SARS-CoV-2 di Indonesia menurut Kemenkes telah menyentuh angka konfirmasi positif 4.056.354 dan jumlah kematian 130.781 pada 27 Agustus 2021. Spesimen yang telah diperiksa berjumlah 31.509.573 dengan jumlah orang diperiksa 21.082.273. Pada Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta tingkat konfirmasi positif COVID-19 di Yogyakarta hingga tanggal 27 Agustus 2021 menyentuh angka 148.219

jiwa. Pasien meninggal berjumlah 4.728 jiwa dengan jumlah pemeriksaan 702.951 spesimen (Kemenkes, 2021).

Infeksi COVID-19 membuat terjadinya gangguan koagulasi (koagulopati). Koagulopati pada pasien COVID-19 memiliki beberapa kejadian potensial yang dapat dikaitkan dengan terjadinya thrombosis (Ali and Spinler, 2021). Laporan kasus dari Union Hospital di Wuhan, Tiongkok pada ruang *Intensive Care Unit* (ICU) menyatakan bahwa pasien positif COVID-19 yang dirawat sebanyak 25% mengalami *venous thromboembolism* (VTE) dengan jumlah kasus 25 pasien dari 81 pasien dan 8 pasien mengalami kematian. Pemeriksaan otopsi yang dilaporkan oleh Dolhnikoff *et al* (2020) menyatakan sebanyak 8 pasien dari 10 pasien meninggal ditemukan *multiple microtrombus* dan *pulmonary artery thrombosis*. Kasus lain dari *Hôpitaux Universitaires de Strasbourg* melalui pemeriksaan radiologis didapatkan 32 pasien mengalami *pulmonary embolism* (PE) dari 106 pasien yang dilakukan pemeriksaan angiografi. Proporsi pasien yang mengalami PE adalah 30% dan lebih besar dari pasien kritis tanpa COVID-19 sebesar 1,3% (Leonard-Lorant *et al.*, 2020).

Pasien dengan SARS-CoV-2 yang mengalami koagulopati berdampak pada peningkatan kadar D-dimer. Penelitian retrospektif di Tiongkok pada dua bulan pertama terjadinya persebaran penyakit, sebanyak 260 pasien (46,4%) dari 560 pasien mengalami peningkatan D-dimer. Resiko terbesar peningkatan D-dimer lebih sering terjadi pada pasien dengan gejala berat (Huang *et al.*, 2019). Tingkat mortalitas dapat diketahui dengan melihat peningkatan kadar D-dimer. Pasien dengan peningkatan

sebanyak 6 kali dari batas normal memiliki tingkat mortalitas tinggi pada pasien di Tiongkok dengan jumlah pasien yang diteliti sebesar 500 orang (Ali and Spinler, 2021). Sejalan dengan penelitian tersebut, data yang didapatkan dari Zhou *et al* (2020) menyatakan bahwa terdapat hubungan antara kadar D-dimer yang tinggi dengan keparahan penyakit di Shanghai dengan jumlah pasien 129 orang. Pada penelitian tersebut pasien COVID-19 dengan gejala ringan memiliki peningkatan kadar D-dimer kurang dari dua kali sedangkan pada gejala berat memiliki peningkatan kadar D-dimer lebih dari sepuluh kali dari batas normal. Selain itu, menurut Cui *et al* (2020) kadar D-dimer  $>1.5 \mu\text{L/mL}$  dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya *Venous Thromboembolism* (VTE) pada pasien COVID-19.

Pasien COVID-19 dengan kecurigaan tromboemboli yang tidak didukung dengan kemungkinan pemeriksaan pencitraan memerlukan terapi antikoagulan profilaksis dengan syarat pasien tidak memiliki kontraindikasi (Zhang *et al.*, 2020). Studi yang dilakukan Tang *et al* (2020) menyatakan bahwa antikoagulan berhubungan dengan prognosis yang baik pada pasien COVID-19. Penelitian tersebut dilakukan terhadap 449 pasien dengan gejala berat dan telah mendapat terapi antikoagulan. Hasilnya, tingkat mortalitas pada pasien yang mendapat antikoagulan lebih rendah dibandingkan pasien tanpa tatalaksana antikoagulan. Dosis antikoagulan secara tepat dapat berdampak pada penurunan kadar D-dimer yang signifikan pada pasien COVID-19 (Lemos *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Hsu *et al* (2020) sebesar 15%

dari 468 pasien dengan pemberian antikoagulan profilaksis intensitas tinggi mengalami penurunan kadar D-dimer yang signifikan.

Rekomendasi pemberian antikoagulan yang dapat diberikan pada pasien COVID-19 adalah *Low Molecular Weight Heparin (LMWH)* dan *Unfractionated Heparin (UFH)* dalam dosis profilaksis atau terapi untuk mengatasi koagulopati (PDPI *et al.*, 2020).

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, penelitian yang akan dilakukan oleh peneliti adalah mengenai “Perbandingan Efektivitas Antara LMWH dan UFH terhadap tidak terjadinya Koagulopati Pasien COVID-19 di RS Bethesda”.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Apakah terdapat perbedaan efektivitas pemberian LMWH atau UFH terhadap terjadinya koagulopati pada pasien COVID-19?

## **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mendeskripsikan perbedaan efektivitas antara LMWH dan UFH terhadap terjadinya koagulopati pada pasien COVID-19.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

a. Mendeskripsikan efektivitas LMWH terhadap terjadinya koagulopati pada pasien COVID-19.

b. Mendeskripsikan efektivitas UFH terhadap terjadinya koagulopati pada pasien COVID-19.

#### **1.4 MANFAAT PENELITIAN**

##### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Memberikan informasi tentang perbedaan efektivitas antara LMWH dan UFH terhadap terjadinya koagulopati pada pasien COVID-19.

##### **1.4.2 Manfaat Aplikatif**

Menjadi informasi tambahan bagi para sejawat mengenai penggunaan jenis antikoagulan LMWH dan UFH dalam tatalaksana COVID-19, sehingga mampu mengoptimalkan tatalaksana pasien COVID-19 dalam koagulopati untuk mencegah mortalitas dan meningkatkan taraf hidup pasien.

##### **1.4.3 Manfaat Metodologis**

Menjadi landasan penelitian terbaru tentang antikoagulan jenis LMWH atau UFH terhadap terjadinya koagulopati pada pasien COVID-19 serta menjadi landasan penelitian selanjutnya tentang topik yang sama, sehingga mendapatkan tatalaksana terbaik untuk pasien COVID-19 dengan koagulopati.



## 1.5 KEASLIAN PENELITIAN

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Penelitian, Tahun	Judul	Metode, Besar sampel	Hasil	Perbedaan
Adita <i>et al</i> , 2020	Tatalaksana Komplikasi Trombo Emboli pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19	Laporan Kasus pasien positif COVID-19, laki-laki 43, tahun mendapat terapi antikoagulan profilaksis dengan peningkatan kadar D-dimer	Kadar D-dimer dapat menjadi pertimbangan pemberian tromboprofilaksis dan penapisan awal resiko komplikasi tromboemboli.	-Perbedaan metode penelitian -Perbedaan tempat penelitian.
Tassiopoulos <i>et al</i> , 2021	D-dimer-Driven Anticoagulation Reduce Mortality in Intubated COVID-19 Patients: A Cohort Study With Propensity-Matched Analysis	Kohort retrospektif pada sampel 240 pasien.	Penggunaan antikoagulan dapat menjaga kadar D-dimer dan berdampak pada prognosis yang baik.	-Perbedaan metode penelitian -Perbedaan tempat penelitian
Palareti <i>et al</i> , 2021	D-dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy	Penelusuran kadar D-dimer selama 1 bulan pada pasien yang mendapat antikoagulan dengan jumlah sampel 608.	Pasien yang D-dimernya abnormal dan berhenti terapi antikoagulan mengalami kejadian VTE tinggi.	-Perbedaan metode penelitian -Perbedaan tempat penelitian

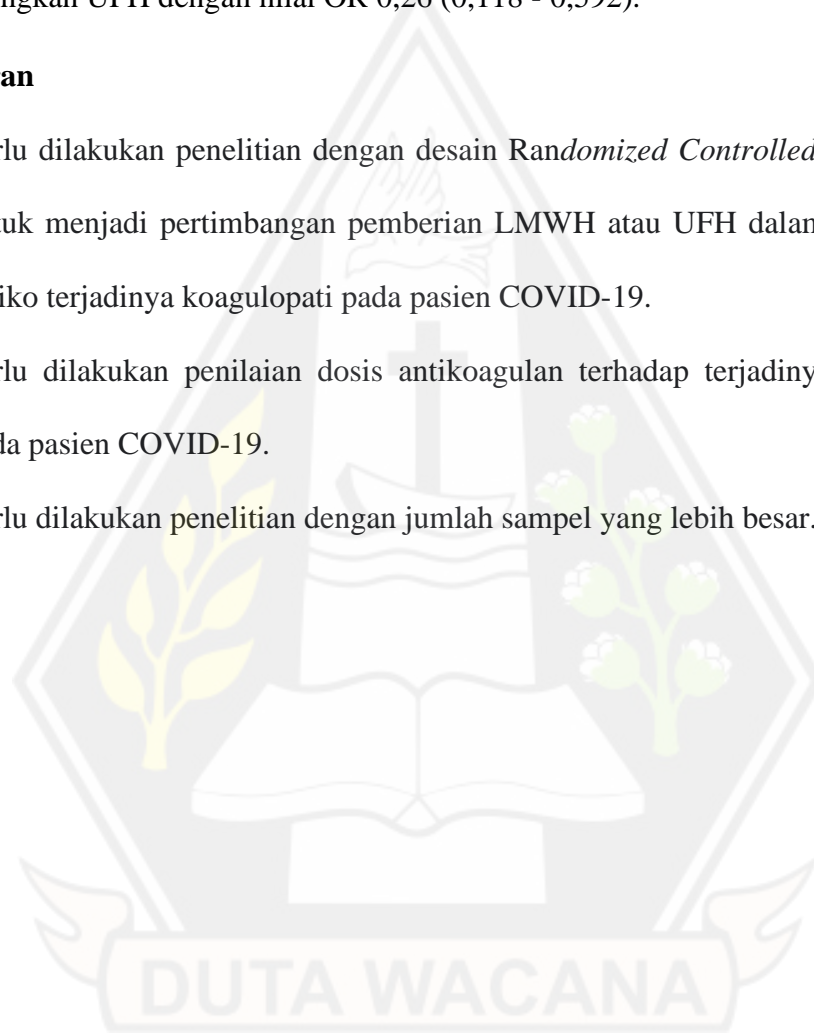
## BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

LMWH lebih efektif dalam mengurangi potensi terjadinya koagulopati dibandingkan UFH dengan nilai OR 0,26 (0,118 - 0,592).

### 5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian dengan desain *Randomized Controlled Trials* (RCT) untuk menjadi pertimbangan pemberian LMWH atau UFH dalam menurunkan resiko terjadinya koagulopati pada pasien COVID-19.
2. Perlu dilakukan penilaian dosis antikoagulan terhadap terjadinya koagulopati pada pasien COVID-19.
3. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar.



## DAFTAR PUSTAKA

Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(2), 120–128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015432>

Adam, S. S., Key, N. S. and Greenberg, C. S. (2009) ‘D-dimer antigen: Current concepts and future prospects’, *Blood*, 113(13), pp. 2878–2887. doi: 10.1182/blood-2008-06-165845.

Ali, M. A. M. and Spinler, S. A. (2021) ‘COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside’, *Trends in Cardiovascular Medicine*, 31(3), pp. 143–160. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004.

Ameri, P., Inciardi, R. M., Di Pasquale, M., Agostoni, P., Bellasi, A., Camporotondo, R., Canale, C., Carubelli, V., Carugo, S., Catagnano, F., Danzi, G., Dalla Vecchia, L., Giovinazzo, S., Gnecci, M., Guazzi, M., Iorio, A., La Rovere, M. T., Leonardi, S., Maccagni, G., ... Metra, M. (2021). Pulmonary embolism in patients with COVID-19: characteristics and outcomes in the Cardio-COVID Italy multicenter study. *Clinical Research in Cardiology*, 110(7), 1020–1028. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01766-y>

American Society of Health-System Pharmacists. (2011). AHSP Drug Information Essentials. American Society of Health System Pharmacists, USA.

Asaduzzaman, M., Hossain, N., & Abul, M. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.*

Becker, R. C. (2020). COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(1), 54–67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>

Behnood Bikdeli, MD, MS, Mahesh V. Madhavan, MD, David Jimenez, MD, PHD by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, S. by the E. W. G. on P. C. and R., & Function, V. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(January), 2950–2973. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164881/pdf/main.pdf>

Brighton, T., (2010). New Oral Anticoagulation Drugs-Mechanism of Action *Experimental and Clinical Pharmacology*

Di Castelnuovo, A., Costanzo, S., Antinori, A., Berselli, N., Blandi, L., Bonaccio, M., Cauda, R., Guaraldi, G., Menicanti, L., Mennuni, M., Parruti, G., Patti, G., Santilli, F., Signorelli, C., Vergori, A., Abete, P., Ageno, W., Agodi, A., Agostoni, P., ... Iacoviello, L. (2021). Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: The Multicenter Italian CORIST Study. *Thrombosis and Haemostasis*, 121(8), 1054–1065. <https://doi.org/10.1055/a-1347-6070>

Chinazor, U. and Momodu, I. (2021). *Anticoagulation*, [www.ncbi.com](http://www.ncbi.com). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560651/>.

Crea, F., Libby, P., & Sciences, T. (2017). To Precision Treatment. *Circulation*, 136(12), 1155–1166. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029870>. Acute

Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S., & Wang, F. (2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1421–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>

Davey, L., (2013). Guidance for Prescribing of Dabigatran (Pradaxa) Rivaroxaban and Apixaban in Patients with Non-Valvular AF. **Strategic Clinic Network Lancashire**

Deng, X., Li, Y., Zhou, L., Liu, C., Liu, M., Ding, N., & Shao, J. (2015). Gender differences in the symptoms, signs, disease history, lesion position and pathophysiology in patients with pulmonary embolism. *PLoS ONE*, 10(7), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133993>

Des, O., Albahana, V. and Budipratama, D. (2020) 'Patogenesis Dan Tatalaksana Pasien Sepsis Dengan Disseminated Intravascular Coagulation', *Jurnal Ilmiah WIDYA Kesehatan dan Lingkungan*, 1(April).

Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, de Oliveira EP, Saldiva PHN, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1517–9.

Douillet, D., Soulie, C., Savary, D., & Morin, F. (2020). Risk of symptomatic venous thromboembolism in mild and moderate COVID-19: A comparison of two prospective European cohorts. *Elsevier*. [www.elsevier.com/locate/thromres](http://www.elsevier.com/locate/thromres) <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.10.001>

Drugs.com. (2021). *Enoxaparin Side Effects*. [www.drugs.com. https://www.drugs.com/sfx/enoxaparin-side-effects.html](https://www.drugs.com/sfx/enoxaparin-side-effects.html)

Dubois, E.A. and Cohen, A.F., (2010). Dabigatran Etxilate. *British Journal of Clinical Pharmacology* 70 p. 14-15

El Assar, M., Angulo, J., Vallejo, S., Peiró, C., Sánchez-Ferrer, C. F., & Rodríguez-Mañas, L. (2012). Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Frontiers in Physiology*, 3 MAY(May), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00132>

Fauvel, C., Weizman, O., Trimaille, A., Mika, D., Pommier, T., Pace, N., Douair, A., Barbin, E., Fraix, A., Bouchot, O., Benmansour, O., Godeau, G., Mecheri, Y., Lebourdon, R., Yvorel, C., Massin, M., Leblon, T., Chabbi, C., Cugney, E., ... Cohen, A. (2020). Pulmonary embolism in COVID-19 patients: A French multicentre cohort study. *European Heart Journal*, 41(32), 3058–3068. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa500>

Gonzalez-Porras, J. R., Belhassen-Garcia, M., Lopez-Bernus, A., Vaquero-Roncero, L. M., Rodriguez, B., Carbonell, C., Azibeiro, R., Hernandez-Sanchez, A., Martin-Gonzalez, J. I., Manrique, J. M., Alonso-Claudio, G., Alvarez-Navia, F., Madruga-Martin, J. I., Macias-Casanova, R. P., García-Criado, J., Lozano, F., Moyano, J. C., Sanchez-Hernandez, M. V., Sagredo-Meneses, V., ... Martin-Oterino, J. A. (2022). Low molecular weight heparin is useful in adult COVID-19 inpatients. Experience during the first Spanish wave: Observational study. *Sao Paulo Medical Journal*, 140(1), 123–133. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.0098.R1.08062021>

Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*;7(1):11

Guyton, A. C., Hall, J. E., (2016). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 12. Jakarta : EGC, 1022

Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*, 41(12), 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>

Ho, V., Tee, C. and See, K. C. (2020) ‘Drug interactions with potential antivirals used for COVID-19 in older persons’, *Geriatrics and Gerontology International*, 20(7), pp. 737–739. doi: 10.1111/ggi.13970.

Hsu, A., Liu, Y., Zayac, A. S., Olszewski, A. J., & Reagan, J. L. (2020). Intensity of anticoagulation and survival in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Thrombosis research, 196*, 375–378. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.030>

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) Feb 15;395(10223):497-506.

Ho, V., Tee, C., & See, K. C. (2020). Drug interactions with potential antivirals used for COVID-19 in older persons. *Geriatrics and Gerontology International, 20*(7), 737–739. <https://doi.org/10.1111/ggi.13970>

Ian LEONARD-LORANT *et al* (2020). Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology, 296*(3), E189–E191. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324102/>

Iba, T. *et al.* (2021) ‘Proposal of the definition for covid-19-associated coagulopathy’, *Journal of Clinical Medicine, 10*(2), pp. 1–9. doi: 10.3390/jcm10020191.

Irawati, S. (2014). Apixaban: Antikoagulan Oral Baru-Penghambat Spesifik Faktor Xa. *Medikamen* No.22.

Jupalli, A., & Iqbal, A. (2021). *Enoxaparin*. [www.ncbi.com. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539865/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539865/)

Johnson, E. D., Schell, J. C. and Rodgers, G. M. (2019) ‘The D-dimer assay’, *American Journal of Hematology, 94*(7), pp. 833–839. doi: 10.1002/ajh.25482.

Kadam, S. B., Sukhrmani, G. S., Bishnoi, P., Pable, A. A., & Barvkar, V. T. (2021). SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *Journal of Basic Microbiology, 61*(3), 180–202. <https://doi.org/10.1002/jobm.202000537>

Kandimalla, R., John, A., Abburi, C., Vallamkondu, J., & Reddy, P. H. (2020). Current Status of Multiple Drug Molecules, and Vaccines: An Update in SARS-CoV-2 Therapeutics. *Molecular Neurobiology, 57*(10), 4106–4116. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02022-0>

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2021). Situasi Terkini Perkembangan (COVID-19). *Kemkes, September*, 17–19. [https://covid19.kemkes.go.id/download/Situasi\\_Terkini\\_050520.pdf](https://covid19.kemkes.go.id/download/Situasi_Terkini_050520.pdf)

Khan, S., Khan, H., Khan, S., & Akhtar, M. (2020). Evaluation of variation of D-dimer levels in COVID-19 patients to predict the disease outcome in a hospital based study. *Anaesthesia, Pain and Intensive Care*, 24(5), 490–496. <https://doi.org/10.35975/APIC.V24I5.1355>

Khiali, S. and Entezari-Maleki, T. (2020) ‘Anticoagulation in COVID-19: DDI Perspective’, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, pp. 4–6. doi: 10.1177/1076029620959457.

Lemos, A. C. B. *et al.* (2020) ‘Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID)’, *Thrombosis Research*, 196(July), pp. 359–366. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.026.

Li LF, Liu YY, Lin SW, et al. (2020) Low-molecular-weight heparin reduces ventilation-induced lung injury through hypoxia inducible factor-1 in a murine endotoxemia model. *Int. J. Mol. Sci.*; 21: 3097.

Li, P., Zhao, W., Kaatz, S., Latack, K., Schultz, L., & Poisson, L. (2021). Factors Associated with Risk of Postdischarge Thrombosis in Patients with COVID-19. *JAMA Network Open*, 4(11), 1–12. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.35397>

MayoClinic. (2021). *Heparin*, [mayoclinic.org](http://mayoclinic.org). Available at: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/heparin-intravenous-route-subcutaneous-route/side-effects/drg-20068726>.

MedlinePlus. (2021). *Apixaban*, [www.medlineplus.gov](http://www.medlineplus.gov). Available at: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a613032.html>.

Medscape. (2021). *No fondaparinux (Rx)Title*. [www.cedscape.com](http://www.cedscape.com). <https://reference.medscape.com/drug/arixtra-fondaparinux-342172#5>

Medscape. (2021). *No fondaparinux (Rx)Title*, [www.medscape.com](http://www.medscape.com). Available at: <https://reference.medscape.com/drug/arixtra-fondaparinux-342172#5>.

Mehta, J. L., Calcaterra, G., & Bassareo, P. P. (2020). COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow’s triad: Lesson from the past. *Clinical Cardiology*, 43(12), 1362–1367. <https://doi.org/10.1002/clc.23460>

Meini, S. *et al.* (2021) ‘D-Dimer as Biomarker for Early Prediction of Clinical Outcomes in Patients With Severe Invasive Infections Due to Streptococcus Pneumoniae and Neisseria Meningitidis’, *Frontiers in Medicine*, 8(April). doi: 10.3389/fmed.2021.627830.

Miró, Ò., Jiménez, S., Mebazaa, A., Freund, Y., Burillo-Putze, G., Martín, A., Martín-Sánchez, F. J., García-Lamberechts, E. J., Alquézar-Arbé, A., Jacob, J., Llorens, P., Piñera, P., Gil, V., Guardiola, J., Cardozo, C., Mòdol Deltell, J. M., Tost, J., Aguirre Tejedó, A., Palau-Vendrell, A., ... González del Castillo, J. (2021). Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *European Heart Journal*, 42(33), 3127–3142. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab314>

Nauka, P., Baron, S., Assa, A., Southern, W., & Glazman-Kuczaj, G. (2020). *Utility of D-Dimer in Predicting Venous Thromboembolism in Non-Mechanically Ventilated COVID-19 Survivors*, January. Elsevier. [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30679-4](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30679-4).

Oliynyk, O., Barg, W., Slifirczyk, A., Oliynyk, Y., Dubrov, S., Gurianov, V., & Rorat, M. (2021). Comparison of the effect of unfractionated heparin and enoxaparin sodium at different doses on the course of covid-19-associated coagulopathy. *Life*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/life11101032>

PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020 [Internet]. Pedoman Tatalaksana COVID-19. 2020. 36–37 p. Available from: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>

P. Conti, A. Younes. (2020). Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 34(2): 339-343 <https://doi.org/10.23812/Editorial-Conti-3>

Prochaska, J. H., Frank, B., Nagler, M., Lamparter, H., Weißer, G., Schulz, A., Eggebrecht, L., Göbel, S., Arnold, N., Panova-Noeva, M., Hermanns, I., Pinto, A., Konstantinides, S., Ten Cate, H., Lackner, K. J., Münzel, T., Espinola-Klein, C., & Wild, P. S. (2017). Age-related diagnostic value of D-dimer testing and the role of inflammation in patients with suspected deep vein thrombosis. *Scientific Reports*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04843-x>

Simes, J., Robledo, K. P., White, H. D., Espinoza, D., Stewart, R. A., Sullivan, D. R., Zeller, T., Hague, W., Nestel, P. J., Glasziou, P. P., Keech, A. C., Elliott, J., Blankenberg, S., & Tonkin, A. M. (2018). D-dimer predicts long-term cause-specific mortality, cardiovascular events, and cancer in patients with stable coronary heart disease LIPID study. *Circulation*, 138(7), 712–723. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029901>



Solari F, Varacallo M. Low molecular weight heparin (LMWH). *StatPearls*. (2018): 1-5

Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5), 1094–1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>

Taddei, S., Viridis, A., Ghiadoni, L., Sudano, I., & Salvetti, A. (2014). Endothelial dysfunction in hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 38(SUPPL. 2), 11–14. <https://doi.org/10.1097/00005344-200111002-00004>

Wada *et al* (2014). Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC). *The Journal of the Association of Physicians of India*, 21(10), 861–866.

Wal, V., Dam, V., Kroft, L. J., & Cobbaert, C. (2021). *Early effects of unfractionated heparin on clinical and radiological signs and D-dimer levels in patients with COVID-19 associated pulmonary embolism: An observational cohort study*. January. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.01.023>

Willim, H. A., Hardigaloh, A. T., & Supit, A. I. (2020). Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*, 11(3), 749–756. <https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.766>

Wiese, O. J., Allwood, B. W., & Zemlin, A. E. (2020). COVID-19 and the renin-angiotensin system (RAS): A spark that sets the forest alight. *Elsevier*. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110231>

Wolfe, J., Safdar, B., Madsen, T. E., Sethuraman, K. N., Becker, B., Greenberg, M. R., & McGregor, A. J. (2020). Sex- or Gender-specific Differences in the Clinical Presentation, Outcome, and Treatment of SARS-CoV-2. *Elsevier*. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.01.015> 0149-2918

Wool GD, Miller JL. (2020). The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. *Pathobiology*. 2021; 88: 15-27

Yanez, N. D., Weiss, N. S., Romand, J. A., & Treggiari, M. M. (2020). COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health*, 20(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09826-8>

Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., Chen, X., Chen, S., Yu, K., Huang, Z., & Hu, B. (2020). D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in

COVID-19 patients: A case control study. *Journal of Intensive Care*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>

Zehnder, J.L. eds. (2012). *Farmakologi Dasar & Klinik*. Ed. 10. Diterjemahkan oleh Nugroho, A.W., Rendy, L., dan Dwijayanthi, L. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, hal. 559.

Zhou, F. (2020). Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult In Patients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Medicine Study & Research*, 3(1), 01–02. <https://doi.org/10.24966/msr-5657/100015>

Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38

Zimmermann, P., & Curtis, N. (2022). Why Does the Severity of COVID-19 Differ With Age? Understanding the Mechanisms Underlying the Age Gradient in Outcome Following SARS-CoV-2 Infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 41(2), E36–E45. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003413>

