

Effect of Anticoagulant Use on Coagulation Parameters in Covid-19 Comorbid Diabetic Patients

Pengaruh Penggunaan Antikoagulan Terhadap Parameter Koagulasi Pada Pasien Covid-19 Komorbid Diabetes

Nurma Febria¹, Fatma Sri Wahyuni², Yufrialdi³
^{1,2,3}Universitas Andalas, Padang, Indonesia
Email : nurmafebria27@gmail.com

Article Info

Article history

Received date: 2024-03-13

Revised date: 2024-08-19

Accepted date: 2024-10-10



Abstract

In the guidelines for the management of severe Covid-19 patients, the use of prophylactic anticoagulants, namely Unfractionated Heparin (UFH) and Low Molecular Weight Heparin (LMWH) is recommended to overcome the problem of coagulation disorders by paying attention to the values of coagulation parameters, namely, D-Dimer, PT and platelet values. No research has been conducted to determine the effect of the use of these anticoagulants as a prophylaxis of thrombosis in Covid-19 patients, especially with diabetes. The purpose of this study is to see the relationship between the use of prophylactic anticoagulants and the decrease/increase in the value of the coagulation parameters. The research design is retrospective, pre test-post test with the research subject of Covid-19 comorbid Diabetic patients who were treated in the ICU of Dr. M Djamil Padang Hospital. As a result, in the group of patients who used UFH/heparin, there was a significant decrease in D-Dimer values ($p=0.001$) while in the LMWH/enoxaparin group, the relationship was not significant ($p=0.056$). The relationship between anticoagulants and PT values in both groups was not significant. As for platelet values, there was a significant decrease in the UFH group ($p=0.01$).

Keywords:

Anticoagulant; Covid-19; Diabetic

Abstrak

Pada pedoman penatalaksanaan pasien Covid-19 derajat berat direkomendasikan penggunaan antikoagulan profilaksis yaitu Unfractionated Heparin (UFH) dan Low Molecular Weight Heparin (LMWH) untuk mengatasi masalah gangguan koagulasi dengan memperhatikan nilai parameter koagulasi yaitu, nilai D-Dimer, PT dan trombosit. Belum ada penelitian yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh penggunaan antikoagulan sebagai profilaksis trombotik pada pasien Covid-19 khususnya dengan Diabetes. Adapun tujuan penelitian ini untuk melihat hubungan penggunaan antikoagulan profilaksis dengan penurunan/peningkatan nilai Parameter koagulasi tersebut. Desain penelitiannya retrospektif pre-post test cohort study dengan subjek penelitian pasien Covid-19 komorbid Diabetes yang dirawat di ICU RSUP Dr.M Djamil Padang. Hasilnya, pada kelompok pasien yang menggunakan UFH/heparin terjadi penurunan nilai D-Dimer yang signifikan ($p=0,001$) sedangkan kelompok LMWH/enoxaparin hubungannya tidak signifikan ($p=0,056$). Untuk hubungan antikoagulan dengan nilai PT pada kedua kelompok tidak signifikan. Sedangkan untuk nilai trombosit terjadi penurunan yang signifikan pada kelompok UFH ($p=0,01$).

Kata Kunci

Antikoagulan, Covid-19, Diabetes

PENDAHULUAN

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), total kasus COVID-19 tersebar di 212 negara. Sebanyak 1.439.516 orang diuji positif COVID-19 dan 85.711 meninggal dunia. WHO melaporkan total kasus Covid-19 sebanyak 125.781.957 dan kematian 2.759.432 hingga 27 Maret 2021. Dari data Kementerian Kesehatan Indonesia pertanggal 20 Mei 2022, total kasus terkonfirmasi positif di Indonesia sebanyak 6.052.100 jiwa dengan jumlah kematian 156.522 jiwa. Serangkaian kasus covid-19 yang terkonfirmasi menunjukkan bahwa factor risiko komorbid menjadi salah satu penyebab seseorang rentan terhadap infeksi virus Covid-19 [1]. Hasil penelitian Wang dari 138 kasus Covid-19 menunjukkan bahwa 64 kasus (46.4%) di antaranya memiliki komorbiditas [2]. Dalam sebuah studi di Cina terhadap pasien perawatan intensif dengan COVID-19, 22% dari 32 pasien meninggal memiliki diabetes sebagai komorbiditas. Penelitian lebih lanjut telah menyatakan bahwa 12-16% pasien dengan penyakit parah menderita diabetes, dan mortalitas sekitar tiga kali lipat lebih tinggi pada orang diabetes dibandingkan dengan individu non diabetes [3]. Menurut Cuker *et al*, 2020, dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa gangguan koagulasi merupakan salah satu komplikasi penyakit penyebab kematian pasien Covid-19 derajat berat, berkaitan dengan prognosis yang buruk. Kondisi hiperkoagulasi ini juga terjadi pada pasien Diabetes dan berperan meningkatkan angka mortalitas pasien [4]. Untuk melihat risiko perburukan gangguan koagulasi menjadi *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), atau pembekuan darah di seluruh pembuluh darah kecil, *The International Society of Thrombosis Hemostasis* (ISTH) merekomendasikan pemeriksaan laboratorium hemostasis. Parameter hasil pemeriksaan pada DIC antara lain peningkatan konsentrasi D-dimer, pemanjangan *Prothrombin time* (PT) dan *Activated partial thromboplastin time* (APTT), peningkatan fibrinogen, dan Trombositopenia [5]. Sebagai terapi

farmakologi untuk kondisi risiko DIC, pada pedoman Covid-19 merekomendasikan pemberian antikoagulan profilaksis pada semua pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit meskipun tanpa trombosis yang terdokumentasi atau kecurigaan mengalami trombosis. Pemberian antikoagulan pada pasien COVID-19 menunjukkan prognosis yang lebih baik. Pemberian antikoagulan sebagai tromboprolifaksis disarankan untuk diberikan pada pasien COVID-19 berat yang dirawat di rumah sakit [6]. Pilihan jenis antikoagulan sebagai terapi profilaksis trombosis adalah Low Molecular Weight Heparin (LMWH) atau *Unfractionated Heparin* (UFH) [7].

Adanya risiko tinggi pasien Covid-19 dengan komorbid Diabetes menderita komplikasi gangguan koagulasi dan membutuhkan antikoagulan sebagai salah satu terapi sehingga perlu dilakukan evaluasi untuk mengetahui pengaruh penggunaan antikoagulan profilaksis pada pasien Covid-19 dengan Diabetes Melitus dengan memonitor hasil laboratorium hemostasis.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik deskriptif dengan pendekatan metode *cross sectional retrospective menggunakan metode total sampling* pada pasien Covid-19 dengan komorbid Diabetes Melitus tipe II tidak terkontrol yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang dalam rentang waktu bulan Juni 2020 hingga Desember 2021 yang ditentukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi untuk pasien yang disertakan/menjadi subjek penelitian di dalam penelitian ini; pasien terkonfirmasi positif Covid-19 di rawat di ruangan ICU, umur ≥ 18 tahun, laki-laki dan perempuan, memiliki komorbid Diabetes Melitus tipe II tidak terkontrol, tidak memiliki riwayat pemakaian antikoagulan sebelum masuk rumah sakit dan menggunakan antikoagulan dengan dosis profilaksis saat di rawat di ruang ICU. Di rawat di ICU selama lebih dari 5 hari. Data rekam medis dan hasil pemeriksaan labor

pasien lengkap. Kriteria eksklusif; memiliki Riwayat penggunaan antikoagulan, Riwayat trauma/pasca operasi, ibu hamil, pasien yang meninggal dalam waktu terapi, pasien dengan rekam medis tidak lengkap. Data yang dikumpulkan bersumber dari Rekam Medis mencakup; data demografi, usia, berat badan dan tinggi badan, klasifikasi diabetes, riwayat pengobatan, antikoagulan profilaksis yang digunakan, nilai laboratorium PT, APTT, D-Dimer dan trombosit sebelum penggunaan antikoagulan (baseline) dan nilai laboratorium PT, APTT, D-Dimer dan trombosit setelah penggunaan antikoagulan profilaksis di hari ke-2 dan hari ke-5. Data yang diperoleh akan dilakukan analisis secara statistik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Peningkatan penggunaan antikoagulan di RSUP Dr. M Djamil Padang terjadi sejak dimulainya pelayanan terhadap pasien Covid-19. Pemberian antikoagulan ini bertujuan sebagai profilaksis trombotik pada pasien Covid-19 dan dalam penggunaannya perlu dievaluasi nilai D-Dimer, PT dan trombosit. Namun belum ada penelitian yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh penggunaan antikoagulan terhadap pasien Covid-19 dengan Diabetes Melitus. Subjek Penelitian melibatkan 72 orang pasien sesuai kriteria inklusi/eksklusi, yang terbagi menjadi 2 kelompok yaitu pengguna antikoagulan dosis profilaksis heparin sebanyak 56 orang dan kelompok pengguna antikoagulan enoxaparin sebanyak 16 orang. Nilai yang diamati adalah nilai D-Dimer, *Protrombin Time* (PT) dan nilai trombosit subjek penelitian sebelum dan sesudah mendapat terapi antikoagulan dosis profilaksis.

Pada Penelitian ini penggunaan antikoagulan heparin lebih banyak dibandingkan dengan enoxaparin. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh B.Bikdeli et al, 2020, Untuk pengobatan tromboemboli vena di unit perawatan intensif, direkomendasikan penggunaan UFH/heparin, karena mode kerja yang pendek dan

diketahui tidak ada interaksi dengan pengobatan Covid-19 [8]

Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik subjek penelitian ditampilkan dalam bentuk frekuensi, rata-rata dengan simpangan baku. Karakteristik pasien secara umum dapat dilihat pada Tabel 1 berikut ini

Tabel 1 Distribusi Pasien Berdasarkan Karakteristik Pada Masing-Masing Kelompok

Karakteristik	Kelompok					
	Heparin			Enoxaparin		
	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max
Umur (tahun)	62,4 ± 9,6	38	82,0	62,1 ± 12,4	42,0	89,0
Berat badan (kg)	62,5 ± 7,3	54	97,0	59,7 ± 5,0	55	70,0
Tinggi badan (cm)	163,3 ± 5,4	150	175,0	160,6 ± 5,3	150,0	169,0
IMT	23,5 ± 2,9	19	34,8	23,2 ± 2,0	20,2	27,1

Sumber : Data Rekam Medis Pasien di RS. M.Djamil Padang Juni 2020-Desember 2021

Pada Tabel 1, menyajikan karakteristik dari 72 subjek penelitian dalam rata-rata (mean), minimum dan maksimum. Menurut umur pada kelompok pengguna Heparin rata-rata pasien berusia 62,4 tahun dengan usia termuda yaitu 38 tahun dan tertua 82 tahun dan pada kelompok pengguna enoxaparin rata-rata berusia 62,1 tahun dengan usia termuda 38 tahun dan tertua 89 tahun. Rentang usia subjek penelitian ini terbanyak pada usia >45-65 tahun. Menurut Kemenkes RI tahun 2017 usia ini berada dalam rentang kelompok usia produktif (15-64 tahun). Kelompok usia yang

produktif cenderung sering terlibat dalam aktivitas sosial dan mobilitas yang tinggi sehingga memudahkan terjadinya penularan Covid-19 [9]. Hasil perhitungan Indeks Masa Tubuh (IMT) subjek penelitian pengguna *Heparin* memiliki rata-rata IMT 23,5, dengan IMT minimal 19 dan maksimal 34,8 dan pada kelompok *enoxaparin* rata-rata IMT 23,2, dengan IMT minimal 20,2 dan maksimal 27,1. Menurut WHO 2011, Nilai rata-rata IMT normal (18,5-24,9) , berarti untuk kedua kelompok subjek penelitian ini nilai rata-rata IMT kedua kelompok adalah normal.

Pengaruh Penggunaan Antikoagulan terhadap nilai D-Dimer

Pengaruh penggunaan antikoagulan profilaksis, *Heparin* dan *enoxaparin* terhadap penurunan nilai D-Dimer pada pasien Covid-19 dengan komorbid Diabetes Mellitus dapat dilihat pada Tabel berikut ini :

Tabel 2. Pengaruh Penggunaan Antikoagulan Dosis Profilaksis UFH Dan LMWH Terhadap Penurunan Nilai D-Dimer Pada Pasien Covid-19 Dengan Komorbid Diabetes Mellitus

Variabel	Mean ± SD	N	p value
Nilai D-dimer			
sebelum penggunaan Heparin	5184,6 ± 3322,7	56	0,011
setelah penggunaan Heparin	3668,6 ± 2784,9	56	
Nilai D-dimer			
Sebelum penggunaan Enoxaparin	4260,1 ± 3307,7	16	0,056
setelah penggunaan enoxaparin	2913,1 ± 3098,1	16	

Berdasarkan tabel diatas diketahui bahwa rata-rata nilai D Dimer pasien Covid- 19 dengan komorbid diabetes mellitus sebelum penggunaan heparin adalah 5184,6 ng/ml dan setelah penggunaan heparin adalah 3668,6 ng/ml. Hasil uji statistic Wilcoxon test didapatkan nilai p value yang signifikan ($p < 0,05$) yang berarti ada pengaruh signifikan penggunaan antikoagulan heparin

terhadap nilai D Dimer pasien Covid-19 dengan komorbid Diabetes mellitus. Sementara pada kelompok pengguna *enoxaparin*, rata-rata nilai D Dimer sebelum penggunaan antikoagulan adalah 4260,1 ng/ml dan setelah penggunaan antikoagulan adalah 2913,1 ng/ml. Hasil menunjukkan ada penurunan nilai D-dimer namun setelah diuji statistic Wilcoxon test untuk melihat pengaruhnya didapatkan nilai p value yang tidak signifikan ($p > 0,05$), yang artinya tidak ada pengaruh penggunaan antikoagulan *enoxaparin* terhadap nilai D- Dimer pasien Covid-19 dengan komorbid diabetes mellitus. Hasil ini sama halnya dengan hasil studi yang dilakukan oleh Tang et al, terhadap 449 pasien Covid-19 derajat berat menunjukkan adanya prognosis yang lebih baik saat pemberian *Heparin* selama 1 minggu. Pada penelitian ini juga dilaporkan 5 pasien mendapat UFH/heparin dengan dosis 10.000-15.000unit per hari, dan selebihnya mendapatkan *enoxaparin* 40-60mg per hari. Hal ini menunjukkan adanya penurunan nilai D-dimer dan risiko mortalitas pada pasien yang mendapat terapi *Heparin* dibanding yang tidak mendapat terapi heparin [10]. Hasil berbeda ditunjukkan oleh penelitian Setiadi F,dkk 2022, terhadap 246 pasien rawat inap, bahwa antikoagulan *enoxaparin* dengan rute subkutan yang paling baik dalam menurunkan nilai D-dimer [11]. Penurunan jumlah D Dimer pada penggunaan antikoagulan terjadi karena perannya yang bekerja meningkatkan kerja antithrombin III sehingga fungsi penghambatan pembentukan thrombin, factor IXa dan Xa meningkat. Akibatnya, jumlah fibrin yang terbentuk berkurang, dan jumlah D-dimer juga berkurang, karena d-dimer adalah salah satu produk degradasi fibrin [12].

Pengaruh penggunaan antikoagulan dosis profilaksis terhadap nilai Prothrombin Time (PT)

Pengaruh penggunaan antikoagulan dosis profilaksis UFH dan LMWH terhadap penurunan nilai *Protrombin Time* (PT) pada

pasien Covid-19 dengan komorbid Diabetes Mellitus dapat dilihat pada Tabel berikut ini:

Tabel 3 Pengaruh Penggunaan Antikoagulan Dosis Profilaksis UFH Dan LMWH Terhadap *Protrombin Time* (PT) Pada Pasien Covid-19 Dengan Komorbid Diabetes Mellitus

Variabel	Mean ± SD	N	p value
Protrombin Time (PT)			
sebelum penggunaan Heparin	15,6 ± 22,6	56	0,615
setelah penggunaan Heparin	14,1 ± 10,5	56	
Protrombin Time (PT)			
sebelum penggunaan Enoxaparin	14,5 ± 8,0	16	0,717
setelah penggunaan Enoxaparin	15,1 ± 12,6	16	

Hasil uji statistic dengan *Wilcoxon rank test* yang dilakukan pada data PT, hasilnya pada kedua kelompok subjek penelitian didapatkan nilai $p > 0,05$ yang berarti tidak ada pengaruh yang signifikan penggunaan antikoagulan profilaksis pada kelompok heparin dan pengguna enoxaparin terhadap nilai Prothrombin Time (PT). Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian Yorike D dkk, 2022 terhadap 19 orang pasien Covid-19 yang dirawat di ICU, hasilnya menunjukkan adanya pengaruh pemberian heparin terhadap penurunan nilai Prothrombin time [13].

Prothrombin Time (PT) adalah prekursor tidak aktif dalam proses pembekuan darah. Prothrombin dikonversi menjadi trombin oleh tromboplastin yang diperlukan untuk membentuk bekuan darah. Prinsip pemeriksaan waktu protrombin adalah mengukur lamanya waktu yang dibutuhkan dalam detik untuk pembentuk fibrin dari plasma sitrat, setelah penambahan tromboplastin jaringan dan ion Ca dalam jumlah optimal [14]. *Prothrombin time* digunakan untuk mengevaluasi status koagulasi pasien, pada jalur koagulasi ekstrinsik dan umum sehingga dapat mendeteksi defisiensi faktor V, VII dan X serta konsentrasi

fibrinogen yang rendah [14]. PT memanjang jika terjadi defisiensi pada faktor koagulasi. Mekanisme kerja dari heparin adalah membentuk kompleks dengan Antitrombin III berikatan dengan enzim-enzim koagulasi seperti faktor IIa (Faktor thrombin), Faktor Xa, IXa, XIa dan XIIa, sehingga mengkatalisis inaktivasi dari factor-faktor tersebut, ini adalah fungsi heparin sebagai antikoagulan. Hasil yang diperoleh, PT akan memanjang pada penggunaan antikoagulan. Antikoagulan *Heparin* beraktivitas kuat menginaktivasi factor IIa dan Xa, sementara *enoxaparin* beraktivitas kuat menginaktivasi factor Xa [15]. Nilai normal PT 10-15 detik, namun pemanjangan $PT > 3$ detik atau $aPTT > 5$ detik merupakan penanda koagulapati dan prediktor komplikasi trombotik pada pasien Covid-19 [16].

Pengaruh penggunaan antikoagulan dosis profilaksis terhadap trombosit pada pasien Covid-19 dengan komorbid Diabetes

Pasien Covid-19 sering mengalami trombositopenia ringan dan mengalami peningkatan konsumsi trombosit [17]. Dari hasil meta-analisis terhadap 7.163 pasien Covid-19 mengungkapkan bahwa pasien dengan penyakit berat memiliki jumlah trombosit yang lebih rendah daripada yang tidak berat [18] Pengaruh penggunaan antikoagulan dosis profilaksis UFH dan LMWH terhadap trombosit pasien Covid-19 dengan komorbid Diabetes Mellitus dapat dilihat pada Tabel 4. Hasil uji statistic dengan pair t test didapatkan pada kelompok pengguna antikoagulan UFH nilai $p = 0,023$, jika $p < 0,05$ artinya ada pengaruh signifikan terhadap nilai trombosit pasien Covid 19 dengan komorbid DM tipe 2. Hal ini bisa terjadi karena adanya aktivitas Heparin Induksi trombositopenia (HIT), mekanismenya dengan mengurangi produksi trombosit melalui peningkatan badai sitokin, meningkatkan pengurangan trombosit melalui peningkatan autoantibodi dan kompleks imun, yang membersihkan trombosit oleh sistem imun dan menurunkan sirkulasi trombosit melalui dua cara, salah satu cara adalah mengaktifkan

trombosit, agregasi, dan pembungkus dan terbentuk menjadi mikrotrombus dengan peningkatan konsumsi trombosit dan di sisi lain, itu mempersempit pembuluh kapiler di paru, selanjutnya menurunkan produksi trombosit. Secara keseluruhan, ketiga mekanisme ini mengakibatkan pengurangan primer produksi trombosit [19]. HIT bisa terjadi akibat reaksi imunologis yang membuat platelet target respon imunologi, mengakibatkan penurunan trombosit. Inilah yang menyebabkan terjadinya trombositopenia.

Tabel 4. Pengaruh Penggunaan Antikoagulan Dosis Profilaksis heparin Dan enoxaparin Terhadap Trombosit Pasien Covid-19 Dengan Komorbid Diabetes Mellitus

Variabel	Mean ± SD	N	p value
Trombosit			
sebelum penggunaan Heparin	252,1 ± 108,3	56	0,010
setelah penggunaan Heparin	219,6 ± 105,7	56	
Trombosit			
sebelum penggunaan Enoxaparin	267,1 ± 117,0	16	0,942
setelah penggunaan Enoxaparin	269,4 ± 142,1	16	

Rata-rata trombosit pasien Covid 19 dengan komorbid diabetes sebelum penggunaan antikoagulan LMWH adalah 267,1 dan setelah penggunaan LMWH adalah 269,4. Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan nilai $p > 0,05$ yang berarti pada alpha 5% dapat disimpulkan tidak ada pengaruh penggunaan antikoagulan LMWH terhadap trombosit pasien Covid 19 dengan komorbid diabetes mellitus.

Perbedaan utama antara heparin dan enoxaparin adalah pada mekanisme inhibisi terhadap Factor-Xa dan thrombin. Kebanyakan rantai UFH mengandung paling

sedikit 18 sakarida dan membentuk kompleks dengan ATIII dan thrombin. Berbeda dengan UFH, kompleks LMWH dan Antithrombin (AT) mengikat Factor-Xa dan mengkatalisis inaktivasinya. Jadi, LMWH memperlihatkan aktivitas lebih tinggi terhadap Factor-Xa daripada Factor-IIa, dimana UFH menginaktivasi keduanya [20].

KESIMPULAN

Penggunaan terapi antikoagulan heparin berpengaruh signifikan menurunkan nilai d-dimer dan trombosit pada pasien Covid -19 dengan komorbid Diabetes namun tidak berpengaruh signifikan terhadap nilai PT dan APTT.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Afif dan Taufik yang telah membantu pelaksanaan penelitian yang telah memfasilitasi administrasi perizinan penelitian dan penyajian rekam medik yang dibutuhkan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] J. Hippisley-Cox *et al.*, "Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: National prospective cohort study," *BMJ*, 2021, doi: 10.1136/bmj.n2244.
- [2] A. Al Fitriani, Fatmah Afrianty Gobel, Mansur Sididi, Nur Ulmy Mahmud, and Sartika, "Faktor Risiko Kejadian COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Andi Djemma Masamba," *Wind. Public Heal. J.*, 2023, doi: 10.33096/woph.v4i3.818.
- [3] R. Zheng *et al.*, "COVID-19-associated coagulopathy: thromboembolism prophylaxis and poor prognosis in ICU," *Exp. Hematol. Oncol.*, 2021, doi: 10.1186/s40164-021-00202-9.
- [4] A. Cuker *et al.*, "American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19," *Blood Adv.*,

- 2021, doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763.
- [5] E. Terpos *et al.*, "Hematological findings and complications of COVID-19," *American Journal of Hematology*. 2020. doi: 10.1002/ajh.25829.
- [6] C. Huang *et al.*, "Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability," *J. Thromb. Haemost.*, 2020.
- [7] E. Burhan, *Protokol Tatalaksana Covid-19*. 2020.
- [8] B. Bikedeli *et al.*, "COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review," *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- [9] A. Seftiya and K. Kosala, "Epidemiologi Karakteristik Pasien Covid-19 di Kalimantan Utara," *J. Sains dan Kesehat.*, 2021, doi: 10.25026/jsk.v3i5.542.
- [10] N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, and Z. Sun, "Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy," *J. Thromb. Haemost.*, 2020, doi: 10.1111/jth.14817.
- [11] F. Setiadi, D. A. Panjaitan, and M. Aviatin, "Pengaruh Penggunaan Antikoagulan Terhadap Penurunan Nilai D-Dimer pada Pasien COVID-19," *Indones. J. Infect. Dis.*, 2022, doi: 10.32667/ijid.v8i2.149.
- [12] A. Durachim, A dan Dewi, *Bahan Ajar Teknologi Laboratorium Medik:Hemostasis*. 2018.
- [13] D. Yorike, M. R. Kurniawan, and M. Syafaat, "Analysis of D-Dimer Level and Prothombin Time (PT) Activated Prothombin Thromboplastin (APTT) on Heparin Administration to COVID-19 Patients," *Indones. J. Med. Lab. Sci. Technol.*, 2022, doi: 10.33086/ijmlst.v4i1.2487.
- [14] J. H. Levy, F. Szlam, A. S. Wolberg, and A. Winkler, "Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: A review of the literature and current guidelines for testing," *Clinics in Laboratory Medicine*. 2014. doi: 10.1016/j.cll.2014.06.005.
- [15] D. Scarvelis and P. S. Wells, "Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis," *CMAJ. Canadian Medical Association Journal*. 2006. doi: 10.1503/cmaj.060366.
- [16] H. A. Willim, K. R. Sari, and H. Cipta, "Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio as a predictor of no-reflow phenomenon and in-hospital mortality following primary percutaneous coronary intervention in patients with STEMI," *Eur. Heart J.*, 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.1368.
- [17] J. M. Connors and J. H. Levy, "Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. doi: 10.1111/jth.14849.
- [18] C. Huang *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [19] S. Vinayagam and K. Sattu, "SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs," *Life Sciences*. 2020. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118431.
- [20] S. Tsiara, K. Pappas, D. Boutsis, and M. Laffan, "New oral anticoagulants: Should they replace heparins and warfarin?," *Hellenic Journal of Cardiology*. 2011.
-