

## Evaluasi Penggunaan Antikoagulan Profilaksis terhadap Pasien COVID-19

Elna D. S. Rante,<sup>1</sup> Edward Nangoy,<sup>2</sup> Jimmy Posangi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi Klinik dan Terapi Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia  
Penulis Korespondensi: [elnadatulandesr@gmail.com](mailto:elnadatulandesr@gmail.com)

**Abstract:** The occurrence of hyperinflammation in COVID-19 patients results in increased activation of the coagulation cascade and excessive thrombin production. Coagulopathy in patients with COVID-19 is associated high risk of VTE with an increased risk of death. Prophylactic anticoagulation has been recommended for the prevention of thromboembolic events in COVID-19 patients. This study aims to determine the evaluation prophylactic anticoagulants related to the type, dose, administration, and outcome for COVID-19 patients who are hospitalized with moderate, severe, to critical degrees. The research method used is a literature review. The results showed that types of anticoagulant prophylaxis used in hospitalized COVID-19 patients are parenteral anticoagulants namely LMWH, UFH, and fondaparinux. The most widely used anticoagulant is LMWH, especially enoxaparin with a standard dose of 30-40 mg OD or BID adjusted for CrCl and BMI administered subcutaneously. Standard-dose prophylactic anticoagulants can reduce mortality without increasing risk of bleeding.

**Keywords:** Prophylactic anticoagulation; COVID-19; hospitalized

**Abstrak:** Kejadian hiperinflamasi pada pasien COVID-19 mengakibatkan peningkatan aktivasi kaskade koagulasi dan produksi trombin yang berlebihan. Koagulopati pada pasien dengan COVID-19 terkait dengan risiko tinggi VTE dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian. Penggunaan antikoagulan profilaksis telah direkomendasikan untuk pencegahan kejadian tromboemboli pada pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui evaluasi penggunaan antikoagulan profilaksis terkait jenis, dosis, teknik pemberian, dan luaran terhadap pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan derajat sedang, berat, hingga kritis. Metode penelitian yang digunakan yaitu *literature review*. Hasil penelitian menunjukkan antikoagulan profilaksis yang digunakan pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, yaitu antikoagulan parenteral berupa LMWH, UFH, dan fondaparinux. Jenis dan dosis antikoagulan yang paling banyak digunakan adalah LMWH, terutama enoxaparin dengan dosis standar 30-40 mg SC OD atau BID yang disesuaikan CrCl dan BMI. Antikoagulan profilaksis dosis standar dapat menurunkan tingkat mortalitas tanpa meningkatkan risiko perdarahan.

**Kata kunci:** Antikoagulan Profilaksis; COVID-19; dirawat di rumah sakit

### PENDAHULUAN

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) dengan cepat muncul sebagai ancaman infeksi paling mendesak di dunia. Penyakit yang disebabkan oleh infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV2) ini telah terbukti mudah menular dengan morbiditas yang signifikan dan tingkat mortalitas yang tinggi.<sup>1</sup>

COVID-19 memiliki manifestasi klinis mulai dari asimtomatik, gejala ringan, sedang hingga berat meliputi pneumonia, sepsis, dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) yang memerlukan rawat inap dan perawatan di *intensive care unit* (ICU).<sup>2</sup> Pada pasien COVID-19, walaupun manifestasi respiratorik mendominasi, bukti terkini menunjukkan adanya gangguan

koagulasi (koagulopati) pada pasien COVID-19 berat dan berhubungan dengan meningkatnya mortalitas. Terjadinya hiperinflamasi pada pasien COVID-19 mengakibatkan peningkatan aktivasi kaskade koagulasi dan produksi trombin yang berlebihan.<sup>3</sup> Gangguan koagulasi pada COVID-19 meningkatkan risiko terjadinya tromboemboli vena (VTE), termasuk emboli paru (PE) dan trombosis vena dalam (DVT) serta tromboemboli arteri (ATE).<sup>3,4</sup> Kejadian tromboemboli, terutama VTE merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.<sup>5</sup>

Suatu penelitian melaporkan prevalensi VTE pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19. Pasien ICU yang mengalami VTE (31%) dan pasien non-ICU yang mengalami VTE (7%). Tingkat prevalensi pasien ICU yang mengalami PE (17%) dan DVT (25%) sedangkan tingkat prevalensi pasien non-ICU yang mengalami PE (4%) dan DVT (7%).<sup>6</sup> Penelitian lain juga melaporkan bahwa mayoritas komplikasi VTE adalah PE pada pasien COVID-19 berat yang dirawat di ICU.<sup>7</sup> Prevalensi pasien yang mengalami ATE (4%). Kejadian sindrom koroner akut (1,1%), stroke iskemik (1,6%) dan ATE lainnya (0,9%).<sup>8</sup> Koagulopati pada pasien COVID-19 terkait dengan risiko tinggi VTE dan dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian.<sup>9</sup> Penggunaan antikoagulan profilaksis telah direkomendasikan untuk pencegahan kejadian tromboemboli pada pasien COVID-19.<sup>10</sup>

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus 2021-Januari 2022. Jenis penelitian ini adalah *literature review*. Data penelitian yang digunakan adalah literatur-literatur yang diambil dari tiga *database* yaitu *Pubmed*, *Sciencedirect*, dan *ProQuest* menggunakan kata kunci "*Prophylactic anticoagulation AND COVID-19*". Strategi yang digunakan dalam pencarian literatur menggunakan *PICOS framework*.

Kriteria inklusi dalam studi ini adalah pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dan sedang dirawat di rumah sakit dengan derajat sedang, berat, hingga kritis, intervensi tatalaksana antikoagulan profilaksis. Data penggunaan antikoagulan profilaksis terkait jenis, dosis, teknik pemberian, dan luaran pasien. Desain studi *cohort study* dan *randomized*

*controlled trial*. Tahun publikasi 2020 sampai 2021 sertaberbahasa Inggris dan Indonesia. Kriteria eksklusi adalah pasien yang terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan kontraindikasi antikoagulan, literatur tidak tersedia *full text* dan *review article*

## HASIL PENELITIAN

Pada tahap seleksi literatur ditemukan sepuluh literatur yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Literatur terdiri dari lima penelitian *randomized controlled trial* (RCT) dan lima penelitian *cohort study*. Jumlah populasi penelitian pada sepuluh literatur yaitu 7429. Penelitian dilakukan pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dan non-ICU. Usia rata-rata hasil penelitian didapati > 50 tahun. Pada literatur yang di *review* ditemukan banyak pasien yang dirawat memiliki penyakit komorbid. Hipertensi, diabetes melitus (DM) dan penyakit kardiovaskular adalah tiga komorbid tertinggi pada masing-masing literatur. Nilai D-Dimer ditemukan meningkat dan bervariasi pada setiap literatur

## BAHASAN

Antikoagulan profilaksis pada sepuluh literatur menggunakan antikoagulan yang diberikan secara *subcutaneous* = subkutan (SC). Pada fase akut direkomendasikan pemberian antikoagulan parenteral kerja cepat seperti UFH, LMWH atau fondaparinux.<sup>21</sup> Sepuluh literatur menggunakan antikoagulan profilaksis LMWH sebagai pilihan utama yang bekerja mengikat AT-III untuk menghambat faktor Xa. Antikoagulan berbasis heparin umumnya digunakan dalam pengaturan rumah sakit. Pemberian LMWH secara subkutan memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi daripada UFH (90% : 30%) dan memiliki waktu paruh yang lebih lama dibandingkan UFH, sehingga memungkinkan frekuensi pemberian rejimen dua atau satu kali sehari yang dapat mengurangi paparan tenaga kesehatan terhadap pasien COVID-19.<sup>22</sup>

Heparin digunakan dengan dosis yang disesuaikan CrCl dan BMI. Penggunaan LMWH pada pasien dengan disfungsi ginjal (CrCl <15 mL/min) dikontraindikasikan,<sup>23</sup> sehingga UFH dapat digunakan sebagai obat pilihan. LMWH diekskresi melalui ginjal

yang menyebabkan akumulasi obat sehingga dapat terjadi perdarahan pada pasien dengan disfungsi ginjal.<sup>24</sup> Pasien dengan BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> dapat mempengaruhi distribusi obat, sehingga diberikan dosis atau frekuensi yang lebih tinggi.<sup>25</sup> LMWH lebih direkomendasikan daripada UFH, karena LMWH memiliki potensi risiko lebih rendah menyebabkan *heparin induced thrombocytopenia* (HIT).<sup>26</sup> Nadkarni *et al* menunjukkan 1959 pasien COVID-19 yang menerima antikoagulan profilaksis, kejadian perdarahan mayor yang lebih tinggi pada pasien yang menerima UFH dibandingkan LMWH (1,7% : 0,7%).<sup>27</sup> LMWH yang paling sering digunakan dalam praktik klinis yaitu enoxaparin.<sup>28</sup> Penelitian oleh Pawlowski *et al* pada pasien COVID-19 di rumah sakit, menunjukkan antikoagulan profilaksis enoxaparin dibandingkan UFH memiliki tingkat mortalitas yang sama.<sup>29</sup>

Jenis antikoagulan yang diberikan mungkin dapat berpengaruh terhadap efektivitas antikoagulan.<sup>11</sup> Sebagai antikoagulan, LMWH dan UFH juga dapat memberikan manfaat tambahan karena memiliki efek antiinflamasi, yang membantu mengurangi peningkatan sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan IFN $\gamma$ .<sup>30,31</sup> Studi eksperimental menunjukkan heparin dapat memblokir masuknya virus SARS-CoV-2 ke dalam sel.<sup>32-34</sup> Protein S pada SARS-CoV-2 berinteraksi dengan heparan sulfat proteoglikan (HSPG) dan ACE-2 melalui *receptor binding domain* (RBD). Pengikatan protein S pada sel membutuhkan keterlibatan HSPG seluler dan ACE-2, ini menunjukkan bahwa HSPG bertindak sebagai koreseptor yang memicu interaksi protein S pada ACE-2 sebagai reseptor utama. Pemberian antikoagulan heparin dapat menyebabkan persaingan dengan HSPG untuk mengikat SARS-CoV-2, menghambat perlekatan virus ke permukaan sel, sehingga dapat mengurangi masuknya virus.<sup>34</sup>

Berdasarkan dosis antikoagulan, Hamilton *et al* melakukan penelitian untuk melihat kemanjuran enoxaparin dosis standar dibandingkan dosis menengah dalam mencapai dan mempertahankan kadar profilaksis anti-faktor Xa pada pasien ICU COVID-19. Konsentrasi puncak anti-faktor Xa yaitu 0,2-0,4 IU/ml yang dianggap tepat untuk tromboprolifaksis. Kadar puncak anti-faktor Xa diperoleh 4 jam setelah pemberian secara SC. Penelitian tersebut

menggunakan dosis standar enoxaparin 40 mg SC OD dengan fungsi ginjal normal dan berat badan antara 50-100 kg dan dosis menengah enoxaparin

40 mg SC BID. Pada kelompok dosis standar, kadar awal rata-rata anti-faktor Xa 0,13 (0,06-0,18) dibandingkan dengan kelompok dosis menengah 0,26 (0,21- 0,33). Pada pengukuran berulang, kadar anti-faktor Xa <0,2 IU/ml ditemukan 44 dari 95 pasien (46%) pada dosis standar dibandingkan dengan 24 dari 132 pasien (18%) pada dosis menengah. Penelitian tersebut mendukung tromboprolifaksis dosis menengah pada pasien sakit kritis COVID-19 untuk mencapai kadar anti-faktor Xa, namun belum ada penelitian RCT yang membuktikan kemanjuran rejimen terhadap luaran pasien sebagai tromboprolifaksis yang dipandu anti-faktor Xa.<sup>35</sup>

Lonescu *et al* dan Gabara *et al* juga menggunakan fondaparinux. Mekanisme kerja fondaparinux sama dengan LMWH yaitu menghambat faktor Xa dengan berikatan dengan AT-III, serta tidak menyebabkan penghambatan trombin karena panjang polimernya yang pendek.<sup>36</sup> Fondaparinux juga direkomendasikan pada pasien COVID-19 sakit akut untuk mengurangi paparan tenaga kesehatan dengan frekuensi pemberian satu kali sehari serta risiko rendah menyebabkan HIT.<sup>26</sup> Eliminasi Fondaparinux yaitu melalui ginjal, dan tidak menjadi pilihan pada pasien sakit kritis, karena sering ditemukan pasien dengan disfungsi ginjal.<sup>37,36</sup> Penelitian Russo *et al* pada pasien COVID-19 non-ICU membandingkan tromboprolifaksis fondaparinux dan enoxaparin, ditemukan bahwa fondaparinux 2,5 mg OD tidak lebih inferior daripada enoxaparin 40 mg OD dan keduanya memiliki efikasi yang sama dalam mencegah kejadian VTE dan semua penyebab kematian.<sup>38</sup> Cardillo *et al* menemukan efek antiinflamasi enoxaparin dan fondaparinux dengan melihat adanya penurunan kadar D-dimer, fibrinogen, dan IL-6. D-Dimer menurun setelah 3 minggu pemberian profilaksis enoxaparin atau fondaparinux.<sup>39</sup> Penggunaan antikoagulan oral seperti *direct oral anticoagulant* (DOAC) pada pasien COVID-19 di rumah sakit tidak direkomendasikan karena kemungkinan kebutuhan ventilasi mekanik pada pasien yang dirawat di ICU<sup>40</sup> dan kemungkinan interaksi obat dengan terapi lainnya pada

pasien non-ICU.<sup>41</sup>

Jejas endotel, statis aliran darah dan hiperkoagulasi (Trias Virchow) menjadi faktor risiko kejadian tromboemboli yang dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian. Invasi langsung SARS-CoV-2 pada sel endotel atau respon inflamasi oleh sitokin proinflamasi, seperti IL-1, TNF- $\alpha$ , dan IL-6 menyebabkan terjadinya jejas endotel. Statis aliran darah dapat terjadi akibat imobilisasi pada pasien yang dirawat di rumah sakit dan hiperkoagulasi yang terjadi akibat hiperinflamasi yang menyebabkan peningkatan aktivasi koagulasi pada pasien COVID-19.<sup>42</sup>

Zhou *et al*<sup>43</sup> dan Tang *et al*<sup>44</sup> melaporkan angka kematian sekitar 30% karena usia tua, komorbiditas serta peningkatan D-dimer saat masuk rumah sakit. Peningkatan nilai D-dimer saat masuk rumah sakit pada COVID-19 dikaitkan dengan insiden sakit kritis, kejadian trombotik, dan kematian.<sup>45</sup> Hal ini menunjukkan bahwa luaran pasien COVID-19 dipengaruhi oleh karakteristik pasien seperti usia tua, komorbid, dan peningkatan D-Dimer yang berperan terhadap keparahan penyakit dan berkaitan dengan angka mortalitas.

Pada penelitian ini sebanyak sepuluh literatur menggunakan antikoagulan profilaksis dosis standar dan lima literatur juga menggunakan dosis menengah. Penelitian Lonescu *et al* dan Rentsch *et al* menunjukkan penggunaan antikoagulan profilaksis dosis standar dibandingkan dengan yang tidak menerima antikoagulan berhubungan dengan penurunan risiko kematian.<sup>17,20</sup> Penelitian Sadeghipour *et al*, Perepu *et al*, dan Gabara *et al* menunjukkan bahwa antikoagulan profilaksis dosis menengah tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dosis standar dalam mencegah kematian atau kejadian trombotis.<sup>13,15,18</sup> Penelitian RCT oleh Sadeghipour *et al* melaporkan pasien yang dirawat di ICU tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap gabungan kejadian trombotis, penggunaan *Extracorporeal Membrane Oxygenation* (ECMO) atau kematian dengan pemberian heparin pada dosis menengah dibandingkan dengan dosis standar.<sup>13</sup> Pada pasien yang dirawat di non-ICU (derajat sedang) dengan peningkatan level D-dimer, penelitian RCT oleh Sholzberg *et al* menunjukkan penggunaan heparin dosis terapeutik tidak

terkait dengan penurunan secara signifikan kumpulan kejadian mortalitas, penggunaan ventilasi mekanik, atau masuk ICU dibandingkan dengan heparin dosis standar.<sup>11</sup> Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis antikoagulan mungkin tidak efektif, tidak hanya dalam mengurangi kejadian trombotis, tetapi juga dalam meningkatkan kelangsungan hidup. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh karakteristik pasien seperti usia tua, komorbid, dan peningkatan nilai D-Dimer yang berperan terhadap keparahan penyakit pasien saat pemberian antikoagulan profilaksis, sehingga pemberian antikoagulan profilaksis dosis standar maupun dosis menengah menghasilkan luaran pasien yang tidak jauh berbeda. Target tatalaksana terhadap kejadian hiperinflamasi sistemik pada infeksi SARS-CoV-2 seperti menggunakan jenis antikoagulan berbasis heparin atau penggunaan tocilizumab (antagonis reseptor IL-6) harus dipertimbangkan daripada meningkatkan dosis antikoagulan.<sup>46,47</sup> Penelitian ini mendukung pedoman yang merekomendasikan antikoagulan profilaksis dosis standar sebagai pilihan utama pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Efektivitas antikoagulan mungkin dipengaruhi oleh waktu pemberian antikoagulan dan hubungannya dengan onset gejala,<sup>13</sup> karena kondisi klinis pasien COVID-19 dapat memburuk dengan cepat dalam jangka waktu yang singkat.<sup>40</sup> Efek antikoagulan berbasis heparin mungkin efektif pada pasien rawat inap non-ICU dengan stadium penyakit yang lebih awal.<sup>13</sup> Hal ini didukung oleh penelitian kohort oleh Rentsch *et al* menunjukkan bahwa inisiasi dini antikoagulan profilaksis berbasis heparin dalam 24 jam sejak masuk rumah sakit dikaitkan dengan penurunan risiko kematian 27% dalam 30 hari dibandingkan dengan pasien tanpa antikoagulan profilaksis. Bukti manfaat ini terkuat di antara pasien yang dirawat di non-ICU.<sup>20</sup> Hal ini menunjukkan bahwa luaran pasien dengan pemberian antikoagulan profilaksis terkait dengan keparahan penyakit saat diberikan antikoagulan, sehingga pentingnya inisiasi dini antikoagulan profilaksis sebelum penyakit berkembang semakin parah.

Demelo-Rodriguez *et al* melaporkan bahwa peristiwa perdarahan mayor terkait dengan risiko kematian yang tinggi pada

pasien COVID-19 dan harus dipertimbangkan sama pentingnya dengan kejadian tromboemboli.<sup>48</sup> Manfaat tromboprolifaksis pada pencegahan VTE dikaitkan dengan peningkatan perdarahan, terutama dengan adanya faktor risiko seperti ulkus gastroduodenal aktif, riwayat perdarahan sebelumnya, dan jumlah trombosit yang rendah.<sup>49</sup> Evaluasi risiko terjadinya perdarahan dilakukan sebelum memberikan antikoagulan.<sup>37</sup> Rentsch *et al* melaporkan bahwa perdarahan hebat relatif jarang terjadi dan tidak terkait dengan penerimaan antikoagulan profilaksis dosis standar pada pasien COVID-19.<sup>20</sup> Sadeghipour *et al*, Perepu *et al*, dan Jonmarker *et al* melaporkan tidak ada peningkatan perdarahan yang signifikan pada dosis menengah dibandingkan dosis standar,<sup>13,15,16</sup> sedangkan Gabara *et al* menunjukkan perdarahan yang lebih tinggi pada pasien yang menerima dosis menengah.<sup>18</sup> Seiring dengan meningkatnya keparahan penyakit COVID-19, risiko perdarahan juga dapat meningkat. Pada awal penyakit, pasien mungkin menunjukkan keadaan protrombotik, kemudian berkembang menjadi parah dan dapat menjadi *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Meta-analisis oleh Ortega-Paz *et al* dari tujuh RCT yang terdiri dari 5151 pasien rawat inap dengan COVID-19 dan tanpa indikasi antikoagulan terapeutik, menunjukkan bahwa penggunaan antikoagulan profilaksis pada dosis yang ditingkatkan (menengah atau terapeutik) dihubungkan dengan penurunan risiko VTE dibandingkan dengan dosis standar, namun tidak berhubungan dengan penurunan semua penyebab kematian serta dapat menyebabkan peningkatan perdarahan yang signifikan. Temuan ini konsisten di antara pasien yang sakit kritis dan non-kritis.<sup>49</sup>

## SIMPULAN

Antikoagulan profilaksis yang digunakan pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, yaitu antikoagulan parenteral berupa LMWH, UFH, dan fondaparinux. Jenis dan dosis antikoagulan yang paling banyak digunakan adalah LMWH, terutama enoxaparin dengan dosis standar 30-40 mg SC OD atau BID yang disesuaikan CrCl dan BMI. Antikoagulan profilaksis dosis standar dapat menurunkan

tingkat mortalitas tanpa meningkatkan risiko perdarahan

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1775-6.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-40.
- Mondal S, Quintili AL, Karamchandani K, Bose S. Thromboembolic disease in COVID-19 patients: A brief narrative review. *J Intensive Care*. 2020;8(1):1-10.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P. Venous and arterial thrombo-embolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. 2020;(January).
- Zhang R, Ni L, Di X, Wang X, Ma B, Niu S, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of venous thromboembolic events in novel coronavirus disease-2019 patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord [Internet]*. 2021;9(2):289-98.e5.
- Klok FA, Kruijff MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191(January):145-7.
- Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, Bertoletti L, Douplat M, Dargaud Y, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: A study-level meta-Analysis. *Thorax*. 2021;1-10.
- Chen S, Zheng T, Wang S, Yu Y, Wang P, Song Y, et al. Association between risk of venous thromboembolism and mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2021;108:543-9.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus J, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and



- Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23): 2950–73.
11. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ainle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *Bmj*. 2021;n2400.
  12. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10291):2253–63.
  13. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality among Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;325(16):1620–30.
  14. Cristina A, Lemos B, Alexandre D, Cabetti M. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). 2020;(January).
  15. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2225–34.
  16. Jonmarker S, Hollenberg J, Dahlberg M, Stackelberg O, Litolle J, Everhov ÅH, et al. Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care [Internet]*. 2020;24(1):1–10.
  17. 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. 2021;2(October 2020):165–74.
  18. Gabara C, Solarat B, Castro P, Fernández S, Badia JR, Toapanta D, et al. Anticoagulation strategies and risk of bleeding events in critically ill COVID-19 patients. *Med Intensiva [Internet]*. 2021;(xxxx).
  19. Helms J, Severac F, Merdji H, Schenck M, Clere-Jehl R, Baldacini M, et al. Higher anticoagulation targets and risk of thrombotic events in severe COVID-19 patients: bi-center cohort study. *Ann Intensive Care [Internet]*. 2021;11(1).
  20. 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;372.
  21. Chandra A, Chakraborty U, Ghosh S, Dasgupta S. Anticoagulation in COVID-19: Current concepts and controversies. *Postgrad Med J*. 2021;1–8.
  22. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus disease 2019-associated thrombosis and coagulopathy: Review of the pathophysiological characteristics and implications for antithrombotic management. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):1–24.
  23. Tambunan KL, Pangalila FJW, Hutajulu SV, Bur R, Junar DA, Tobing DP, et al. Konsensus Penatalaksanaan Tromboemboli Vena (TEV). 2019;1–9.
  24. Crowther M, Lim W. Use of Low Molecular Weight Heparins in Patients with Renal Failure; Time to Re-evaluate Our Preconceptions. *J Gen Intern Med*. 2016;31(2):147–8.
  25. Patel JP, Roberts LN, Arya R. Anticoagulating obese patients in the modern era. *Br J Haematol*. 2011;155(2):137–49.
  26. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest [Internet]*. 2020;158(3):1143–63.
  27. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Bleeding Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(16):1815–26.
  28. Chen J, Yu Y, Fareed J, Hoppensteadt D, Jeske W, Kouta A, et al. Comparison of Low-Molecular-Weight Heparins Prepared From Ovine Heparins With Enoxaparin. *Clin Appl Thromb*. 2019;25.
  29. Pawlowski C, Venkatakrishnan AJ, Kirkup C, Berner G, Puranik A, O'Horo JC, et al. Enoxaparin is associated with lower rates of mortality than

- unfractionated Heparin in hospitalized COVID-19 patients. *EClinicalMedicine* [Internet].
30. Litov L, Petkov P, Rangelov M, Ilieva N, Lilkova E, Todorova N, et al. Molecular mechanism of the anti-inflammatory action of heparin. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19).
31. Jamil Z, Khan AA, Khalid S, Asghar M, Muhammad K, Waheed Y. Beneficial effects of anti-coagulants on the clinical outcomes of covid-19 patients. *Antibiotics* 2021;10(11):1–12.
32. Tandon R, Sharp JS, Zhang F, Pomin VH, Ashpole NM, Mitra D, et al. Effective Inhibition of SARS-CoV-2 Entry by Heparin and Enoxaparin Derivatives. *J Virol.* 2021;95(3): 1–12.
33. Tree JA, Turnbull JE, Buttigieg KR, Elmore MJ, Coombes N, Hogwood J, et al. Unfractionated heparin inhibits live wild type SARS-CoV-2 cell infectivity at therapeutically relevant concentrations. *Br J Pharmacol.* 2021;178(3): 626–35.
34. M. Salazar, J. Barochiner WE et al. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;(January):2–5.
35. Hamilton DO, Main-Ian A, Tebbutt J, Thrasher M, Waite A, Welters I. Standard- versus intermediate-dose enoxaparin for anti-factor Xa guided thromboprophylaxis in critically ill patients with COVID-19. *Thromb J.* 2021;19(1):1–5.
36. Brunton, L.; Parker, K; Brumenthal, D; buxton L. Goodman & Gilman's Manual of pharmacology and therapeutics. McGraw-Hill Companies:USA; 2008.
37. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, et al. *Pedoman Tatalaksana COVID-19.* 3rd ed. Jakarta; 2021.
38. Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, Mangiacapra S, Cavalli A, Fontanella A, et al. Thrombo-profilaxys With Fondaparinux vs. Enoxaparin in Hospitalized COVID-19 Patients: A Multicenter Italian Observational Study. *Front Med.* 2020;7(November):4–8.
39. Cardillo G, Viggiano GV, Mangiacapra S, Cavalli A, Agrusta F, Snr AB, et al. Antithrombotic and Anti-Inflammatory Effects of Fondaparinux and Enoxaparin in Hospitalized COVID-19 Patients: The FONDENOXAVID Study. 2021;
40. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2020;15(5):751–3.
41. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaar R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* 2021;5(3):872–88.
42. Willim HA, Hardigaloeh AT, Supit AI. Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 ( COVID-19 ): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis.* 2020;11(3):749–56.
43. Zhou F. Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult In Patients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *J Med Study Res.* 2020;3(1):01–2.
44. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4):844–7.
45. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyanaphongs Y, et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020; (October):2539–47.
46. Moonla C, Sosothikul D, Chiasakul T, Rojnuckarin P, Uaprasert N. Anticoagulation and In-Hospital Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb.* 2021;27.
47. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021; 397(10285):1637–45.
48. Demelo-Rodriguez P, Farfán-Sedano AI, Pedrajas JM, Llamas P, Sigüenza P, Jaras MJ, et al. Bleeding risk in hospitalized patients with COVID-19 receiving intermediate- or therapeutic doses of thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2021;19(8):1981–9.
49. Ortega-Paz L, Galli M, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, Bikdeli B, et al. Safety and efficacy of different prophylactic anticoagulation dosing regimens in critically and non-critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother.* 2021;1–10.

**Tabel 1.** Hasil penelitian antikoagulan profilaksis terkait jenis, dosis, teknik pemberian, dan luaran pasien COVID-19

Penulis	Intervensi	Luaran Pasien
Sholzberg <i>et al.</i> <sup>11</sup>	LMWH (93,7%): Enoxaparin 40 mg SC, dalteparin 5000 U SC, tinzaparin 4500-9000 U SC atau UFH 5000-7500 U SC disesuaikan CrCl dan BMI	Mortalitas dalam 28 hari sebanyak 18 dari 237 pasien (7,6%) Perdarahan mayor sebanyak 4 dari 237 pasien (1,7%)
Lopes <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Enoxaparin 40-60 mg SC (84,2%) atau UFH 5000-7500 unit SC (15,5%) disesuaikan CrCl dan BMI	Mortalitas dalam 30 hari sebanyak 23 dari 304 pasien (8%) Perdarahan mayor sebanyak 7 dari 304 pasien (2%)
Sadeghipour <i>et al.</i> <sup>13</sup>	Dosis standar : enoxaparin 40 mg SC (utama) atau UFH 5000 U SC  Dosis menengah : enoxaparin 1 mg/kg (utama) atau UFH 10000 U SC disesuaikan CrCl dan BMI	Mortalitas dalam 30 hari sebanyak 117 dari 286 pasien (40,9%) Perdarahan mayor sebanyak 4 dari 286 pasien (1,4%) Mortalitas dalam 30 hari sebanyak 119 dari 276 pasien (43,1%) Perdarahan mayor sebanyak 7 dari 276 pasien (2,5%)
Lemos <i>et al.</i> <sup>14</sup>	UFH 5000-7500 IU SC (50%) atau enoxaparin 40 mg SC (50%) disesuaikan berat badan	Mortalitas dalam 28 hari sebanyak 3 dari 10 pasien (30%) Tidak ada kejadian perdarahan mayor
Perepu <i>et al.</i> <sup>15</sup>	Dosis standar : enoxaparin 30-40 mg SC  Dosis menengah : enoxaparin 0,5-1 mg/kg SC disesuaikan BMI	Mortalitas dalam 30 hari sebanyak 18 dari 86 pasien (21%) Perdarahan mayor sebanyak 2 dari 86 pasien (2%) Mortalitas dalam 30 hari sebanyak 13 dari 87 pasien (15%) Perdarahan mayor sebanyak 2 dari 87 pasien (2%)
Jonmarker <i>et al.</i> <sup>16</sup>	Dosis standar : LMWH (tinzaparin 2500–4500 IU SC atau dalteparin 2500 – 5000 IU SC  Dosis menengah: LMWH (tinzaparin >4500 IU SC OD – <175 IU/kg SC OD, atau dalteparin >5000 IU SC OD – <200IU/kg SC OD	Mortalitas dalam 28 hari sebanyak 26 dari 67 pasien (38,8%) Perdarahan sebanyak 8 dari 67 pasien (11,9%) Mortalitas dalam 28 hari sebanyak 12 dari 48 pasien (25%) Perdarahan sebanyak 7 dari 48 pasien (14,6%)
Lonescu <i>et al.</i> <sup>17</sup>	UFH 5000 U SC (33%) atau enoxaparin 30-40 mg SC (54,5%), atau fondaparinux 2,5 mg SC (0,3%)	Mortalitas di rumah sakit sebanyak 229 dari 2121 pasien (10,8%) Perdarahan mayor sebanyak 46 dari 2121 pasien (2,2%)
Gabara <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Dosis standar : Enoxaparin 20-40 mg SC, tinzaparin 4500 IU SC, bemiparin 2500-3500 IU SC, fondaparinux 1,5- 2,5 mg SC disesuaikan CrCl  Dosis menengah : Enoxaparin 40-60 SC, tinzaparin 50 IU/kg SC, bemiparin 3500-5000 IU SC, fondaparinux 2,5-5 mg SC disesuaikan berat badan dan CrCl	Mortalitas sebanyak 17 dari 78 pasien (22%), Perdarahan sebanyak 4 dari 78 pasien (5%) Mortalitas sebanyak 17 dari 94 pasien (18%), Perdarahan sebanyak 14 dari 94 pasien (15%)
Helms <i>et al.</i> <sup>19</sup>	Enoxaparin up to 6000 IU SC BID atau UFH 200 IU/kg SC OD (dosis standar dan menengah)	Mortalitas sebanyak 20 dari 108 pasien (18,5%), Perdarahan sebanyak 2 dari 108 pasien (1,8%)
Rentsch <i>et al.</i> <sup>20</sup>	Enoxaparin 30-40 mg SC (69,1%) atau UFH 5000 U SC (30,2%)	Mortalitas dalam 30 hari sebanyak 513 dari 3627 pasien (14,3%) Perdarahan sebanyak 198 dari 4297 pasien (4,6%)