

OUTCOME TERAPI COVID-19 PADA PASIEN YANG MENDAPATKAN ANTIKOAGULAN PROFILAKSIS DI RSPAL DR. RAMELAN SURABAYA

Outcome Covid-19 Anticoagulant Prophylaxis in Covid-19 Patients at Dr. Ramelan Naval Center Hospital Surabaya

Rizki Damayanti¹

Anita Purnamayanti^{2*}

Aguslina Kirthisanti²

Ediyono³

¹Magister Ilmu Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

²Departement Farmasi Klinis dan Komunitas, Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

³Departement Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi (Paru), RSPAL Dr. Ramelan Surabaya, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

*email:

anita_pr@staff.ubaya.ac.id

Abstrak

Komplikasi koagulasi trombotik maupun hemoragik sering terjadi pada pasien Covid-19 sehingga disarankan pemberian terapi antikoagulan, disertai pemantauan parameter abnormalitas koagulasi antara lain D-Dimer. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui *outcome* terapi Covid-19 pada pasien yang mendapatkan antikoagulan profilaksis di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif berdasarkan rekam medis pasien Covid-19 periode Juni-Agustus 2021. Sampel pada penelitian ini adalah subjek berusia >18 tahun yang tekonfirmasi positif Covid-19 berdasarkan RT-PCR, dengan komorbid atau tanpa komorbid, yang mendapatkan terapi antikoagulan. Sedangkan subjek hamil atau dengan keganasan/kondisi akut tidak diikuti dalam penelitian ini. Dari 134 sampel penelitian, diperoleh penggunaan antikoagulan tunggal (n=131, 97,76%) lebih banyak digunakan dengan jenis yang paling sering digunakan yaitu enoxaparin (n=68, 50,75%) dan heparin (n=48, 35,8%). Jenis dan dosis enoxaparin dan heparin profilaksis telah sesuai dengan pedoman terapi Covid-19 pada subjek dengan risiko hiperkoagulasi. Kesimpulan persentase kesembuhan pada subjek Covid-19 dengan terapi antikoagulan sebesar 77,61% dan persentase subjek meninggal sebesar 22,39%.

Abstract

Complications of thrombotic and hemorrhagic coagulation often occur in Covid-19 patients, so it is advisable to provide anticoagulant therapy, accompanied by monitoring of parameters of coagulation abnormalities, including D-Dimer. This study aims to determine of outcome therapy Covid-19 in patient with anticoagulants prophylaxis use in RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. This study is a retrospective descriptive study based on medical records of Covid-19 patients on period June-August 2021. The sample in this study was subjects aged >18 years who were confirmed positive for Covid-19 based on RT-PCR, with comorbid or without comorbidities, received anticoagulant therapy. Than, subjects pregnant or with malignancy/acute conditions not included in this study. From 134 research samples, it was found that the use of anticoagulants using a single anticoagulant (n=131, 97.76%) was more widely used with the most frequently used types being enoxaparin (n=68, 50.75%) and heparin (n=48, 35.8%). In conclusion, the percentage of recovery in Covid-19 subjects with anticoagulant therapy 77.61% and percentage of mortality 22.39%.

Kata Kunci:

Antikoagulan;
Covid-19;
LMWH;
UFH;
Fondaparinux;
Rivaroxaban

Keywords:

Anticoagulan;
Covid-19;
LMWH;
UFH;
Fondaparinux;
Rivaroxaban



© year The Authors. Published by Institute for Research and Community Services Universitas Muhammadiyah Palangkaraya. This is Open Access article under the CC-BY-SA License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>). DOI: <https://doi.org/10.33084/jsm.vxix.xxx>.

PENDAHULUAN

Wabah *Coronavirus Infection disease 2019* (Covid-19) menjadi pandemi global setelah diumumkan oleh *World Health Organization* (WHO). Sampai penyebarannya yang begitu cepat di seluruh penjuru dunia. Kasus Covid-19 dilaporkan telah menjangkit diseluruh negara

di dunia, tidak terkecuali Indonesia. Hingga saat ini jumlah masyarakat yang terkonfirmasi positif mengalami peningkatan setiap harinya. Sampai dengan bulan Juli 2022, total kasus Covid-19 di Indonesia mencapai 6,09 juta kasus dengan kematian 157.000 ribu jiwa (Satgas Covid-19, 2022).

Covid-19 disebabkan oleh virus yang diberi nama *Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus-2 (SARS-COV-2)* yang masuk ke dalam tubuh manusia terutama melalui sistem pernafasan. SARS-COV-2 masuk ke dalam sel inang menggunakan domain pengikatan reseptor pada protein spike yang mampu mengenali reseptor *angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2)* dengan afinitas yang lebih tinggi daripada SARS-COV (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus*) lainnya (Chen et al, 2020).

SARS-COV-2 yang masuk ke dalam sel selanjutnya difasilitasi oleh *transmembran serin protease 2 (TMPRSS2)* dan *Cathepsin L* untuk meningkatkan keterlibatan dengan reseptor ACE-2. Ketika virus berada di dalam sel inang, virus melepaskan RNA-nya ke dalam nukleus dan replikasi virus dimulai. Pada fase ini, pasien biasanya tidak menunjukkan gejala. Sel dendritik, makrofag, dan sel epitel pernafasan merespon dengan merilis sitokin dan kemokin untuk mengaktifkan berbagai jalur inflamasi. Ketika sistem kekebalan gagal untuk menjaga respon tersebut dalam batas-batas tertentu, terjadilah keadaan hiperinflamasi, dan penyakit makin memburuk sehingga mengakibatkan kegagalan multi organ hingga kematian (Bels et al, 2021).

Pada saat inflamasi, produksi sitokin sistemik mengaktifkan platelet yang berinteraksi dengan neutrofil. Aktivasi ini juga dapat merangsang produksi trombin dan penumpukan fibrin yang berlebihan. Penumpukan fibrin yang berlebihan dan terhambatnya proses fibrinolisis menyebabkan terbentuknya trombus intravaskular (Luis et al, 2021)

Pada beberapa pasien yang dirawat di Rumah Sakit dilaporkan mengalami perubahan koagulasi baik dengan kejadian trombotik maupun hemoragik (Wahid, 2021). Evaluasi awal koagulopati pada pasien dengan Covid-19 oleh dokter sebagian besar melibatkan tes koagulasi konvensional, rutin, termasuk tes pembekuan darah dan analisis D-Dimer. Mayoritas pasien dengan Covid-19 yang parah menunjukkan peningkatan kadar D-

Dimer secara terus-menerus, yang berkaitan dengan tingkat keparahan penyakit (Berger et al, 2020).

Penanda Koagulasi dan fibrinolisis adalah D-Dimer yang merupakan produk pemecahan fibrin. Pada beberapa penelitian di luar negeri menunjukkan bahwa D-Dimer pada pasien *non-survivor* lebih tinggi dibandingkan dengan pasien-pasien *survivor* dan berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien Covid-19. D-Dimer dapat digunakan sebagai *sole-predictor* yang baik dalam menentukan pola tromboprolifaksis dan juga digunakan sebagai monitoring evaluasi terapi (IDI, 2020).

Berdasarkan rekomendasi IDI terkait penggunaan antikoagulan pada pasien Covid-19, antikoagulan yang disarankan adalah *Low Molecular Weight Heparin (LMWH)* (lebih direkomendasikan) dengan dosis standar 40 mg subkutan 1 kali sehari atau *Unfractionated Heparin (UFH)* dengan dosis standar 5000 unit subkutan 2 kali sehari (IDI, 2020). Revisi Protokol Tatalaksana Covid-19 pada bulan Juli 2021 menyatakan bahwa dosis LMWH dapat diberikan sampai 0,4 cc (40 mg) 2 kali sehari pada pasien kritis (PDPI et al, 2021). Berdasarkan ASH (*American Society of Hematology, 2021*) pemberian antikoagulan yang disarankan sebagai tromboprolifaksis adalah Rivaroxaban 10mg 1 kali sehari, dan Fondaparinux 2,5mg 1 kali sehari.

Oleh karena itu, peneliti melakukan penelitian retrospektif untuk mengetahui *outcome* terapi Covid-19 pada pasien yang mendapatkan antikoagulan profilaksis di RSPAL Dr. Ramelan di Surabaya.

METODOLOGI

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif retrospektif untuk mengetahui *outcome* terapi Covid-19 pada pasien yang mendapatkan antikoagulan profilaksis di Rumah Sakit Pusat Angkatan Laut (RSPAL) Dr. Ramelan Surabaya. Sampel pada penelitian ini adalah subjek berusia >18 tahun yang tekonfirmasi positif Covid-19, dengan komorbid atau tanpa komorbid, dan

subjek yang mendapatkan terapi antikoagulan profilaksis periode Juni-Agustus 2021. Subjek hamil atau dengan keganasan/ kondisi akut yang memerlukan tindakan khusus tidak diikuti dalam penelitian ini. Data berasal dari Rekam Medis Elektronik pasien Covid-19 yang menggunakan antikoagulan dan di rawat di bangsal isolasi Covid-19 dan ICU Covid-19 pada periode tersebut. Outcome terapi dinyatakan dalam persentase subjek sembuh atau meninggal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama periode penelitian Juni-Agustus 2021, terdapat 134 pasien yang mendapatkan terapi antikoagulan profilaksis berdasarkan hasil penelusuran rekam medis dengan melihat lembar resep dan catatan pemberian obat.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah (n=134)	Persentase (%)
Usia:		
18-25 tahun	4	3
26-35 tahun	8	6
36-45 tahun	29	21,6
46-55 tahun	45	33,6
56-65 tahun	31	23,14
>65 tahun	17	12,66
Jenis Kelamin		
Lelaki	58	43,28
Perempuan	76	56,72
Komorbid		
Terdapat Komorbid	64	47,8
Tidak Terdapat Komorbid	70	52,2

Pada Tabel 1 dijelaskan mengenai karakteristik subjek. Pada penelitian ini distribusi usia pasien yang terkonfirmasi Covid-19 dengan proporsi terbanyak pada rentang usia produktif/ usia pertengahan. Berdasarkan kategori usia menurut WHO (2015), klasifikasi usia terbagi menjadi 5 kelompok, yaitu usia muda 25-44 tahun, pertengahan (*middle age*) kelompok usia 44-60 tahun, lansia (*elderly*) kelompok usia 60-75 tahun, lansia tua (*old*) kelompok usia 75-90 tahun dan lansia sangat tua (*very old*) yaitu kelompok usia >90 tahun. Pada penelitian Rozenfeld et al menyebutkan berbagai faktor risiko termasuk sosiodemografi rentan

terhadap paparan Covid-19 termasuk usia produktif yang bekerja dalam pekerjaan yang tidak bisa dilakukan secara *telecommuting* dan dipekerjakan sebagai pekerja penting (Rozenfeld et al, 2020). Berdasarkan penelitian (Kai Liu et al, 2020) risiko infeksi dan kematian pada pasien Covid-19 paling besar terjadi pada kelompok usia lanjut. Penuaan dikaitkan dengan penurunan imunitas adaptif dan bawaan, perubahan sistem kekebalan selama penuaan berisiko terhadap kerentanan infeksi (Eduardo, 2017).

Proporsi jenis kelamin yang terinfeksi Covid-19 pada penelitian ini, lebih besar pada perempuan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Ashilly et al. (2020), di DKI Jakarta dan Jawa Timur menunjukkan perempuan lebih rentan terpapar Covid-19 karena banyak perempuan yang berprofesi sebagai tenaga kesehatan, pekerja, kantoran dan rentan terhadap kondisi kesehatan mental, dan kondisi medis khusus lainnya seperti kehamilan, tetapi wanita lebih *survive* dalam kondisi perburukan hingga kematian daripada pria karena perbedaan dalam distribusi dan ekspresi gen ACE-2, regulasi hormon, respon imun, komorbiditas dan usia.

Proporsi subjek tanpa komorbid lebih besar daripada subjek dengan komorbid. Pada penelitian meta-analisis yang dilakukan di China menyimpulkan hipertensi (OR= 2,29, $p<0,001$), diabetes (OR= 2,47, $p<0,001$), penyakit paru obstruktif kronik/ PPOK (OR= 5,97, $p<0,001$), dan penyakit serebrovaskular (OR= 3,89, $p<0,002$) merupakan faktor risiko independent terkait paparan infeksi Covid-19 (Wang et al, 2020). Pada beberapa penelitian *literatur review* menyebutkan pasien yang memiliki komorbid, berisiko lebih besar terhadap paparan Covid-19 dan perburukan yang seringkali menyebabkan kematian (Adekunle et al, 2020).

TABEL 2. Dosis Antikoagulan Profilaksis dan Terapi Covid-19 di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya

	Dosis	Rute
I. Terapi Antikoagulan		
Enoxaparin	1x 4000 iu/ 0,4ml-6000 iu/ 0,6 ml	S.C

Heparin	2x 5000 iu	I.V
Rivaroxaban	1x 10 mg	P. O
Fondaparinux	1x 2,5 mg/ 0,5ml	S.C
2. Terapi Standar Covid-19		
Favipiravir	Loading Dose 1600mg/12 jam hari 1	P. O
Acetylsistein	600mg/12 jam hari 2-5	P.O
Vitamin C	3x 200mg	I.V
Vitamin D	1x 1000mg	P. O
	1x 5000iu	
Keterangan: S.C = Sub Cutaneous, I.V = Intra Vena, P.O = Per Oral		

Berdasarkan Revisi Protokol Tatalaksana Covid-19 yang di terbitkan Juli 2021, pemberian antikoagulan sebagai tromboprofilaksis berdasarkan nilai D-Dimer sesuai kriteria DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*) dari *The International Society of Thrombosis Haemostasis* (ISTH) adalah apabila terdapat peningkatan nilai Ddimer sedang atau tinggi pada pasien Covid-19. Peningkatan D-Dimer sedang (800-8000 mg/ L) diberikan skor 2, dan peningkatan D-Dimer tinggi

(>8000 mg/ L) mendapatkan skor 3. Subjek dalam penelitian ini telah memenuhi kriteria indikasi untuk mendapatkan antikoagulan, demikian pula dengan dosis enoxaparin dan heparin telah sesuai dengan dosis anjuran (PDPI et al, 2021).

Pada penelitian meta-analysis dari 11 studi observasional mengenai penggunaan antikoagulan menunjukkan bahwa terapi antikoagulan dibandingkan dengan tanpa terapi antikoagulan mampu mengurangi risiko kematian sebesar 30% [RR 0,70, CI 95% 0,52-0,93, $p = 0,01$], dan penurunan risiko kematian 41% pada pasien Covid-19 yang di rawat di ICU [RR 0,70, CI95% 0,52-0,93, $p= 0,02$] tanpa peningkatan risiko pendarahan yang berkaitan dengan pemberian antikoagulan [RR 0,93, CI95% 0,71-1,23, $p= 0,63$] (Jiang et al, 2021).

TABEL 3. Outcome Terapi pada pasien Covid-19 yang Mendapatkan Antikoagulan Profilaksis

Antikoagulan	Outcome Terapi Berdasarkan Kategori D-Dimer								Total Subjek	
	Peningkatan Sedang (800-8000 mg/ L)				Peningkatan Tinggi (>8000 mg/ L)					
	Meninggal		Sembuh		Meninggal		Sembuh		n	(%)
n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)			
1. Antikoagulan Tunggal										
Enoxaparin	8	(6)	57	(42,5)	1	(0,75)	2	(1,5)	68	(50,75)
Heparin	19	(14,2)	25	(18,6)		(1,5)	2	(1,5)	48	(35,8)
					2					
Rivaoxaban	0	(0)	8	(6)		(0)	1	(0,7)	9	(6,72)
					0					
Fondaparinux	0	(0)	6	(4,5)		(0)	0	(0)	6	(4,48)
					0					
2. Antikoagulan Kombinasi										
Heparin-Enoxaparin	0	(0)	3	(2,25)		(0)	0	(0)	3	(2,23)
					0					

Keterangan: n = jumlah, E = Enoxaparin, H = Heparin, R = Rivaroxaban, F = Fondarinux

Antikoagulan tunggal lebih banyak digunakan dengan jenis yang paling sering digunakan yaitu enoxaparin dan heparin (Tabel 3). *Outcome* antikoagulan profilaksis pada penelitian ini adalah sesuai dengan penelitian *Randomized Controlled Trial: Open Label (RCT)* oleh Kumar et al (2022), namun jumlah subjek yang mendapatkan rivaroxaban dalam penelitian ini tidak sebanding dengan jumlah subjek pada kelompok enoxaparin. Pada penelitian RCT oleh Kumar et al. tersebut, antikoagulan profilaksis diberikan kepada pasien Covid-19 ringan atau sedang, dan membandingkan rivaroxaban dosis 10 mg atau 15 mg 1 kali sehari secara per oral dengan enoxaparin 40 mg atau 60 mg 1 kali sehari secara sub kutan. Titik akhir primer penelitian ini adalah efikasi (kebutuhan untuk mendapatkan perawatan lebih intensif) dan keamanan (efek samping perdarahan besar) dari antikoagulan tersebut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa subjek yang mendapatkan enoxaparin lebih banyak memerlukan perawatan yang lebih intensif (hazard ratio 0.207, CI 95% 0.069-0.621, $p=0.005$) dan mengalami efek samping perdarahan besar (hazard ratio 0.328, CI 95% 0.118-0.910, $p=0.032$) (Kumar et al, 2022). Hampir seluruh pasien yang mendapatkan terapi antikoagulan sebagai profilaksis sembuh dan tidak memerlukan perawatan yang lebih intensif. Persentase subjek yang meninggal pada kelompok heparin lebih besar daripada kelompok enoxaparin, dan tidak terdapat subjek yang meninggal pada kelompok rivaroxaban dan fondaparinux.

Pada penelitian observasional pasien rawat inap Covid-19 di Italia menyimpulkan, penggunaan antikoagulan jenis enoxaparin (LMWH) memberikan efikasi yang lebih baik terhadap kejadian trombotik dan hemoragik dengan *mortality rate* yang rendah, dan dapat mengurangi risiko pasien masuk ICU dibandingkan kelompok tanpa terapi enoxaparin (Albani et al, 2020). LMWH paling banyak di rekomendasikan penggunaannya pada pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit karena dapat meminimalisir kontak saat

pemberian dan ketika mengambil sampel darah untuk monitoring terapi D-Dimer (Barnes et al, 2020).

Berdasarkan rekomendasi IDI LMWH lebih direkomendasikan, pasien dengan gangguan ginjal atau obesitas, dosis pemberiannya dapat disesuaikan dengan pedoman tata laksana masing-masing pada fasilitas kesehatan (IDI, 2020). Menurut Miesbach et al, pemberian antikoagulan pada pasien dengan nilai klirens kreatinin $<30\text{mL}/\text{menit}$ atau terdapat indikasi gangguan ginjal akut, pemberian LMWH dapat disesuaikan dosisnya atau menggunakan UFH sebagai tromboprolifaksis dengan dosis 5000 IU (*International Unit*) setiap 8-12 jam yang diberikan secara subkutan (Miesbach et al, 2020).

Selain penggunaan LMWH, penggunaan UFH/ heparin di RSPAL Dr. Ramelan juga cukup banyak. Pada penelitian Tang et al menjelaskan adanya hubungan terapi antikoagulan berkaitan dengan penurunan angka *mortality rate* dengan proses koagulopathy. Terdapat 99 subjek dari 449 subjek yang terlibat dalam penelitian tersebut dan menerima terapi heparin selama 7 hari atau lebih dengan evaluasi nilai D-Dimmer. Hasil penelitian menunjukkan penurunan risiko *mortality* selama 28 hari penggunaan heparin daripada subjek yang tidak menerima heparin dengan skor SIC 4 (40,0% vs 64,2%, $p=0,029$) atau peningkatan D-Dimer >6 kali dari batas normal (32,8% vs 52,4%, $p=0,017$) (Tang et al, 2020). Heparin juga memiliki mekanisme lain sebagai antiinflamasi tambahan dengan menghambat ekspresi selektin, sehingga aktivitas neutrofil pada jaringan terhambat. Ekspresi selektin yang terhambat kemudian berinteraksi dengan endotel vaskular untuk prevensi pelepasan marker proinflamasi dan menghalangi proliferasi sel-sel otot dalam vascular, oleh sebab itu mekanisme lain heparin sebagai antiinflamasi sangat berguna sebagai agen tambahan dalam mengatasi peningkatan sitokin proinflamasi (Poterucha et al, 2017).

TABEL 4. Profil Lama Rawat Inap subjek

Profil	Jumlah (n=134)	Persentase (%)
Lama Rawat Inap		
1-7 Hari	10	7,5
8-14 Hari	99	73,86
15-21 Hari	19	14,17
>21 Hari	6	4,47
Total	134	100%

Pada profil lama rawat inap pada Tabel 4. rerata lama rawat inap 8-14 hari pada sebagian besar subjek, dengan capaian kesembuhan yang cukup tinggi. Pada penelitian RCT yang dilakukan oleh Yongzhe et al, 2018 terhadap pasien tromboli vena akut menunjukkan pasien yang diterapi dengan LMWH 33% lebih kecil berkaitan kemungkinan dirawat dirumah sakit dibandingkan pasien yang diterapi dengan UFH. Perbedaan rata-rata *Length of Stay* (LoS) antara kelompok LMWH dan UFH adalah 2,54 hari (CI 95% [-4,94-0,14]). Sementara pada penggunaan Rivaroxaban, LoS pada pasien yang menerima rivaroxaban secara signifikan lebih pendek daripada LoS pada kelompok terapi parenteral untuk perbedaan 1-5 hari pada *Vena Tromboemboli* (VTE), 3 hari pada *Deep Vein Thrombosis* (DVT) dan 1 hari pada *Pulmonary Embolism* (PE).

Pada penelitian meta analisis di China menyebutkan, faktor yang mempengaruhi waktu lama rawat inap pasien Covid-19 yaitu perburukan kondisi hingga menyebabkan kematian. Faktor prediktor antara lain adanya infeksi sekunder/ super infeksi seperti pneumonia, sepsis, hingga inflamasi sistemik yang tidak terkontrol yang mengarah ke sindrom gangguan pernafasan akut dan disfungsi organ multiple. Pasien dengan gangguan pernafasan akut dan kebutuhan alat bantu pernafasan membutuhkan pemantauan yang ketat hingga pemindahan ruangan khusus (ICU) dan memperpanjang lama rawat inap pasien (Qian et al, 2021).

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan, yaitu arah pengambilan data secara retrospektif, menggunakan keseluruhan sampel yang mendapatkan antikoagulan dan terdapat pengukuran Ddimer sebelum maupun setelah pemberian antikoagulan profilaksis. Jenis penelitian ini berisiko tinggi tidak mendapatkan informasi yang diperlukan, dibandingkan dengan penelitian eksperimental atau pun observasional yang dilakukan secara prospektif. Desain penelitian non eksperimental menyebabkan proporsi subjek yang mendapatkan jenis antikoagulan profilaksis tertentu tidak sebanding dengan jenis yang lain. Faktor-faktor pembias seperti tingkat keparahan Covid-19 diminimalkan dengan cara melibatkan subjek yang memiliki tingkat keparahan Covid-19 sedang yang tidak memerlukan alat bantu nafas ventilator, dan mendapatkan dosis standar antikoagulan profilaksis.

KESIMPULAN

Penggunaan antikoagulan profilaksis di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya lebih banyak menggunakan antikoagulan tunggal (n=130, 97,76%) dengan jenis yang paling sering digunakan yaitu enoxaparin (n=68, 50,75%) dan heparin (n=48, 35,8%). Persentase kesembuhan pada subjek Covid-19 dengan terapi antikoagulan profilaksis sebesar 77,61% dan persentase subjek meninggal sebesar 22,39%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami sampaikan kepada Rektor Universitas Surabaya melalui Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Surabaya (LPPM UBAYA) yang telah mendanai penelitian pada Skim khusus Covid-19.

REFERENSI

1. World Health Organization. 2015. *Ageing Revised the Age Standard*. Diakses pada 05 Juli 2022, dari

- https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1
2. Covid19.go.id. 04 Juli 2022. Peta Sebaran Covid-19 di Indonesia. Diakses pada 05 Juli 2022, dari <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
 3. Bels J.L.M, Van Kuijk S.M.J, Ghossein-Doha C. et al. 2021. *Decreased Serial Scores of Severe Organ Failure Assessment are Associated with Survival in Mechanically Ventilated Patients; the Retrospective Maastricht Intensive Care Covid Cohort.* J Crit Care. 2021;62:38-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.11.006>
 4. Luis OP, Davide C, Gilles M et al., 2021. *Coronavirus Disease 2019-Associated Trombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristic and Implications for Antithrombotic Management.* Journal of the American Heart Association. Vol.10, No. 3. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019650>
 5. Wahid L, Thomas L., 2021. *Anticoagulant Therapy in Patients Hospitalized With Covid-19.* JAMA Internal Medicine. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6212>
 6. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari Sm Ahuja T et al. 2020. *Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients with Covid-19.* *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(10);2539-47. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.314872>
 7. Ikatan Dokter Indonesia. 2020. *Rekomendasi IDI Pemberian Antikoagulan Profilaksis pada Pasien Covid-19 yang Dirawat di Rumah Sakit.* Jakarta.
 8. Rozenfeld Y, Beam J, Maier H et al. 2020. *A Model of Disparities: Risk Factor Associated with Covid-19 Infection.* *International Journal for Equity in Health* <https://equityhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12939-020-01242-z#citeas>
 9. Kai Liu, Ying Chen, Ruzheng Lin et al., 2020. *Clinical Features of Covid-19 in Elderly Patients; a Comparison with Young and Middle-aged Patients.* J Infect 80(6):e14-e18 <https://doi.org/10.1016%2Fj.jinf.2020.03.005>
 10. Eduardo F, Manuel F, Marcelo A et al. 2017. *Immune System Dysfunction in the Elderly.* *Biomedical Science.* 89:1 <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720160487>
 11. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. 2021. *Revisi Protokol Tatalaksana Covid-19.* 14 Juli-2021
 12. Jiang L, Li Y, Du H et al. 2021. *Effect of Anticoagulant Administration on the Mortality of Hospitalized Patient with Covid-19: An Update Systematic Review and Meta Analysis.* *Front Med (Lausanne).* 20209:698935. <https://doi.org/10.3389%2Ffmed.2021.698935>
 13. Kumar D, Kaimaparambil V, Chandralekha S, Lalchandani I. *Oral Rivaroxaban in the Prophylaxis of COVID-19 Induced Coagulopathy.* I Assoc Physicians India. 2022 Feb;70(2):11-12. PMID: 35436816.
 14. Albani F, Sepe L, Fusina F et al. 2020. *Thromboprophylaxis with Enoxaparin is Associated with a Lower Death Rate in Patients Hospitalized with SARS-CoV-2 Infection. A Cohort Study.* *eClinicalMedicine.* Vol. 27 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100562>
 15. Barnes G, Burnett A, Blumenstein M et al. 2020. *Thromboembolism and Anticoagulant Therapy During the Covid-19 Pandemic: Interim Clinical Guidance from the Anticoagulant Forum.* *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 50, 72-81 <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
 16. Miesbach W, Makris M. 2020. *Covid-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation.* SagePub- *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* <https://doi.org/10.1177%2F1076029620938149>
 17. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber S. 2017. *More than an Anticoagulant: Do Heparins have Direct anti-inflammatory Effects?* *Thromb Haemost* 2017;117(03):437-444 <https://doi.org/10.1160/TH16-08-062>
 18. Qian Z, Lu S, Luo X et al. 2021. *Mortality and Clinical Interventions in Critically Ill Patient with Coronavirus Disease 2019: a Systematic Review and Meta-Analysis.* *Front Med (Lausanne).* 2021;8:635560 <https://doi.org/10.3389%2Ffmed.2021.635560>