

Artikel Penelitian

Penggunaan *Unfractionated Heparin* terhadap Kadar *Red Blood Cell Distribution Width* dan D-dimer pada Pasien Kritis

Murdia Murdia,* Muhammad Fuad, Muhammad Riswan

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas
Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia

*Penulis korespondensi: mulfa80@gmail.com
Diterima 12 September 2025; Disetujui 21 Mei 2026
<https://doi.org/10.23886/ejki.14.1224.1>

Abstrak

Pasien penyakit kritis merupakan kelompok dengan presentasi klinis yang heterogen. Kelompok ini berisiko mengalami berbagai komplikasi lanjut, termasuk kejadian tromboemboli, yang dapat muncul akibat perjalanan alamiah penyakit yang berat, komplikasi penyakit komorbid, atau intervensi medis yang diberikan. Penelitian ini bertujuan mengkaji pengaruh penggunaan unfractionated heparin (UFH) terhadap kadar red blood cell distribution width (RDW) dan D-dimer pada kelompok tersebut di Rumah Sakit Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Penelitian ini merupakan studi analitik observasional retrospektif dengan desain pre-post menggunakan data rekam medis 36 subjek berisiko tinggi tromboemboli vena (skor Padua ≥ 4). Data dikumpulkan pada periode 1 September 2024 hingga 31 Juli 2025, meliputi karakteristik subjek, terapi unfractionated heparin, serta kadar RDW dan D-dimer sebelum dan sesudah terapi. Hasil menunjukkan penurunan kadar RDW sebesar 5,27% dan D-dimer sebesar 30,2% setelah penggunaan UFH, dengan nilai signifikansi masing-masing $P < 0,000$ dan $P = 0,004$. Tidak ditemukan komplikasi perdarahan akibat penggunaan UFH. Penelitian ini mendukung penggunaan UFH sebagai agen tromboprolifaksis pada pasien dengan penyakit kritis.

Kata kunci: unfractionated heparin, pasien dengan penyakit kritis, RDW, D-dimer.

Effect of Unfractionated Heparin on Red Blood Cell Distribution Width and D-dimer Levels in Critically Ill Patients

Abstract

Critically ill patients represent a heterogeneous group with diverse clinical presentations. This group is at risk of developing various complications, including thromboembolic events, which may arise from the severe natural course of the underlying disease, comorbid conditions, or medical interventions. This study aimed to assess the effect of unfractionated heparin (UFH) on red blood cell distribution width (RDW) and D-dimer levels in critically ill patients at Dr. Zainoel Abidin Hospital, Banda Aceh. This study was a retrospective observational analytic study with a pre-post design using medical record data from 36 subjects at high risk of venous thromboembolism (Padua score ≥ 4). Data were collected during the period from 1 September 2024 to 31 July 2025, including subject characteristics, unfractionated heparin therapy, and RDW and D-dimer levels before and after treatment. The results showed a 5.27% reduction in RDW levels and a 30.2% reduction in D-dimer levels after UFH administration, with statistical significance of $p < 0.001$ and $p = 0.004$, respectively. No bleeding complications were observed following UFH use. This study supports the use of UFH as a thromboprophylactic agent in critically ill patients.

Keywords: unfractionated heparin, critically ill patients, RDW, D-dimer.

Pendahuluan

Pasien dengan penyakit kritis adalah individu sakit dalam kondisi disfungsi organ dengan ancaman kematian apabila tidak ditatalaksana, serta berpotensi untuk berulang (reversibel). Kelompok ini bersifat heterogen dan memiliki risiko tinggi terhadap kejadian trombotik.¹ Pasien dengan penyakit kritis yang mendapatkan perawatan di unit layanan intensif menunjukkan risiko lebih tinggi terhadap kejadian sepsis, penggunaan agen vasopresor, gagal jantung, gagal nafas, penggunaan agen sedatif, ventilasi mekanik, kateter vena sentral, dan kejadian gagal ginjal tingkat akhir (*end-stage renal failure*) yang secara sinergis turut berkontribusi terhadap peningkatan insidensi trombotik.^{2,3}

Trombotik adalah proses pembentukan gumpalan bekuan darah dalam pembuluh arteri maupun vena yang timbul sebagai sumbatan sebagian (parsial) atau menyeluruh (total) sehingga membatasi aliran darah yang dapat menimbulkan berbagai permasalahan secara klinis.⁴ Trombotik dapat timbul sebagai konsekuensi ketidakseimbangan proses fisiologis yang menunjang fungsi hemostasis. Penelitian ini dilakukan untuk menilai pengaruh penggunaan *unfractionated heparin* sebagai agen tromboprolifaksis terhadap dua parameter laboratorium RDW dan D-dimer pada kelompok pasien dengan penyakit kritis di Rumah Sakit dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Penelitian ini menjadi studi pertama yang mengkaji pengaruh *unfractionated heparin* terhadap dua parameter laboratorium yang umum digunakan sebagai penilaian/indikator trombotik pada kelompok pasien dengan penyakit kritis. Heparin dianggap sebagai pilihan utama agen antikoagulan dikarenakan efek antikoagulan yang diperoleh secara cepat melalui pemberian injeksi intravena atau subkutan. Kedua parameter laboratorium (RDW dan D-dimer) dipilih karena keduanya telah dilaporkan menunjukkan adanya hubungan positif terhadap kejadian trombotik arteri dan vena serta tingkat mortalitas pada berbagai penyakit, terutama pada kelompok pasien dengan penyakit kritis. Penelitian ini dilakukan untuk menilai perubahan kadar RDW dan D-dimer yang masih

jarang dikaji sebagai respons terhadap pemberian *unfractionated heparin* (UFH) pada pasien dengan penyakit kritis, serta diharapkan dapat memberikan luaran berupa gambaran sebaran data pasien penyakit kritis di Rumah Sakit Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

Metode

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional retrospektif dengan desain pre-post yang dilaksanakan di ruang rawat penyakit dalam, *High Care Unit* (HCU), *Intensive Care Unit* (ICU), dan *Intensive Cardiac Care Unit* (ICCU) Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin (RSUDZA) Banda Aceh pada periode 1 September 2024 hingga 31 Juli 2025. Desain ini dipilih karena memungkinkan penilaian perubahan biomarker berdasarkan data rekam medis yang telah tersedia. Populasi target adalah seluruh pasien dengan penyakit kritis di Provinsi Aceh, sedangkan populasi terjangkau adalah pasien kritis yang mendapat perawatan di RSUDZA. Kriteria inklusi: pasien berusia ≥ 18 tahun yang mendapat terapi *unfractionated heparin* dosis 5.000 U per 12 jam secara subkutan selama 3 hari atau dosis 500 U per jam secara intravena selama 3 hari menggunakan *syringe pump*. Kriteria eksklusi: pasien hamil, memiliki gangguan hati, gangguan ginjal, anemia, hipalbuminemia, perdarahan, diabetes mellitus, atau rekam medis tidak lengkap (tanpa hasil RDW dan D-dimer pra- dan pasca-terapi). Lebih lanjut, pasien dengan riwayat kondisi hiperkoagulabilitas akibat keganasan, otoimun, dan dalam terapi antikoagulan lainnya tidak diikutsertakan dalam penelitian ini untuk mengendalikan faktor perancu.

Ukuran sampel minimal 26 subjek, dihitung berdasarkan rumus perhitungan besar sampel dan dipilih menggunakan *consecutive sampling*. Analisis univariat disajikan sebagai rerata $\pm$ standar deviasi (SD) untuk data parametrik. Uji normalitas dilakukan menggunakan *Shapiro-Wilk test*. Perbedaan kadar RDW dan D-dimer sebelum dan sesudah terapi dianalisis menggunakan uji T berpasangan. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari

Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUDZA Banda Aceh (Nomor 218/ETIK-RSUDZA/2024, Protokol 24-01-100).

Hasil

Sebanyak 36 orang pasien yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh memenuhi kriteria untuk menjadi subjek penelitian. Berikut adalah tabel yang menunjukkan karakteristik dasar subjek penelitian.

Berdasarkan Tabel 1. di atas, diperoleh bahwa karakteristik dasar subjek dalam penelitian ini menunjukkan temuan yang relatif homogen. Usia subjek diperoleh pada rentang 18-76 tahun (rerata $\pm$ SD, 54,3 $\pm$ 14,385) dengan sebaran jenis kelamin yang cenderung seimbang antara laki-laki dan perempuan. Seluruh subjek termasuk kelompok berisiko tinggi (*high risk*) terhadap kejadian tromboemboli vena (VTE) sesuai dengan kategorisasi skor Padua (5 $\pm$ 1,287).

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek

Karakteristik	n
Usia	
18-25 tahun	3
26-35 tahun	1
36-45 tahun	3
46-55 tahun	8
56-65 tahun	16
>65 tahun	5
Jenis Kelamin	
Laki-laki	17
Perempuan	19
Skor Padua	
≥ 4	36
Status hipertensi	
Ya	19
Tidak	17
Efek Samping Perdarahan	
Tidak ada	36
Total	36

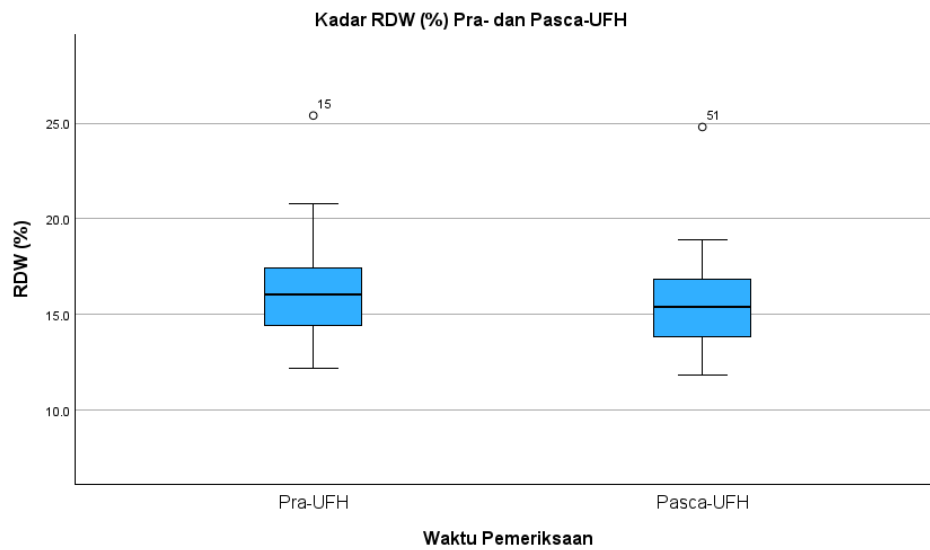
Lebih lanjut, dari 36 orang subjek dalam penelitian ini, 20 orang diantaranya mengalami sepsis, 10 orang dengan distres pernapasan, dan 6 orang dengan *multiorgan failure* (MOF). Sebanyak 35 orang subjek memperoleh heparinisasi secara subkutan, sedangkan 1 orang subjek memperoleh heparinisasi secara intravena.

Berikut adalah diagram kotak-garis yang menunjukkan sebaran kadar RDW (%) yang diperoleh pada kelompok subjek pra- dan -pasca penggunaan UFH.

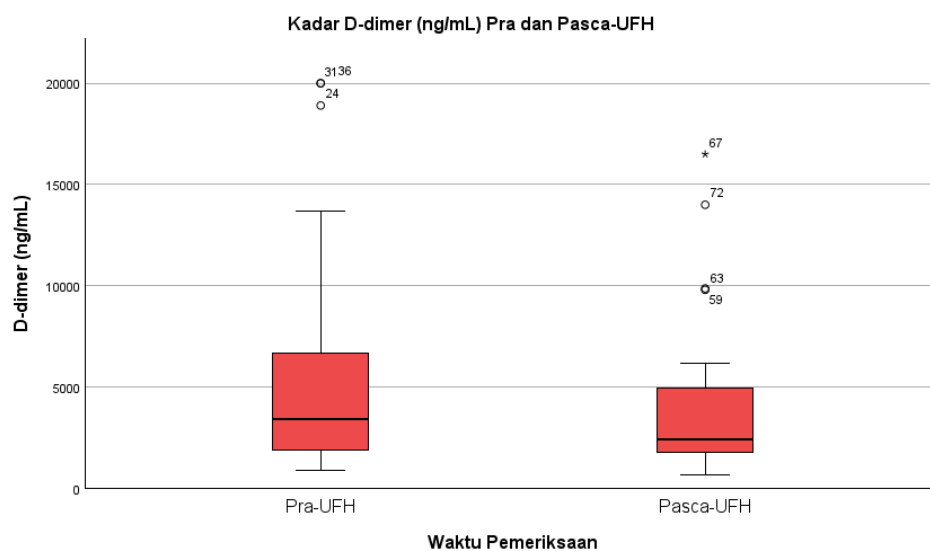
Kadar RDW menunjukkan penurunan, ditandai dengan temuan sebelum penggunaan UFH, rerata RDW adalah 16,386 (95% CI:

15,459–17,313), dengan median 16,050, minimum 12,2, dan maksimum 25,4. Setelah penggunaan UFH, rerata RDW menjadi 15,522 (95% CI: 14,736–16,308), dengan nilai median 15,4, minimum 11,8, dan maksimum 24,8%. Terdapat penurunan kadar rerata RDW pasca heparinisasi menggunakan UFH sebesar 5,27%. Penurunan kadar rerata RDW dalam penelitian ini menunjukkan kemaknaan yang signifikan secara statistik ($P < 0,000$) menggunakan uji T berpasangan.

Berikut adalah diagram kotak-garis yang menunjukkan sebaran kadar D-dimer (ng/mL) yang diperoleh pada kelompok subjek pra- dan -pasca penggunaan UFH.



Gambar 1. Kadar RDW (%) Pra dan Pasca-UFH



Gambar 2. Kadar D-dimer (ng/mL) Pra- dan Pasca-UFH

Kadar D-dimer juga menunjukkan penurunan, ditandai dengan temuan sebelum penggunaan UFH, rerata D-dimer adalah 5.549,89 (95% CI: 3.742,77-7.357,01), dengan median 3.410, minimum 880, dan maksimum 20.000 ng/mL. Setelah penggunaan UFH, rerata RDW menjadi 3.874,17 (95% CI: 2.663,48-5.084,85), dengan nilai median 2.410, minimum 670, dan maksimum 16.500 ng/mL. Penurunan kadar rerata D-dimer pasca heparinisasi

menggunakan UFH sebesar 30,2%. Penurunan kadar rerata D-dimer dalam penelitian ini menunjukkan kemaknaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$) menggunakan uji T berpasangan.

Diskusi

Pasien dengan penyakit kritis merupakan kelompok dengan risiko tinggi tromboemboli vena (VTE), ditunjukkan oleh skor prediksi Padua total

≥ 4. Pemberian UFH pada kelompok pasien ini menunjukkan profil keamanan yang baik. Dalam penelitian ini, tidak ditemukan kejadian perdarahan setelah penggunaan UFH, meskipun beberapa komponen yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko perdarahan seperti hipertensi, riwayat stroke, perdarahan sebelumnya, nilai INR yang tidak stabil, usia di atas 65 tahun, serta penggunaan obat-obatan tertentu (misal, namun tidak terbatas pada obat golongan *nonsteroidal anti-inflammatory drug* (NSAID)) dijumpai pada subjek penelitian.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penyakit kritis yang paling banyak dialami responden adalah pneumonia berat, diikuti oleh infark miokard akut dengan syok, serta sindrom distres pernapasan akut, sepsis, dan sindrom disfungsi multiorgan. Kasus lain termasuk gagal jantung akut, aritmia mengancam nyawa, PPOK eksaserbasi dan emboli paru masif. Temuan ini menegaskan bahwa gangguan sistem respirasi dan kardiovaskular merupakan penyebab utama perawatan intensif di RSUDZA Banda Aceh. Tingginya angka kejadian infark miokard akut dengan syok kardiogenik juga konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular tetap menjadi penyebab utama rawat inap kritis di unit gawat darurat maupun ICU. Hal ini memperlihatkan pentingnya deteksi dini faktor risiko kardiovaskular serta penanganan cepat pada fase akut, mengingat keterlambatan intervensi dapat meningkatkan mortalitas secara signifikan.^{5,6}

Peningkatan kadar RDW menunjukkan variabilitas ukuran (volume) sel darah merah yang meningkat (anisositosis). Peneliti dalam penelitian ini tidak merincikan etiopatogenesis peningkatan RDW pada setiap subjek penelitian. Berbagai faktor perancu lainnya yang dapat berkontribusi terhadap peningkatan RDW pada subjek penelitian juga tidak dapat dikendalikan, misalnya, namun tidak terbatas pada transfusi darah.

Berbagai studi telah melaporkan peningkatan kadar RDW di atas persentil 90 (>14,6%) sebagai faktor independen terhadap peningkatan risiko VTE hingga 2-3 kali lipat.⁷⁻¹⁰ *Unfractionated heparin* (UFH) tidak menunjukkan aktivitas

molekuler pada eritrosit sehingga tidak secara langsung mempengaruhi kadar RDW. Walaupun demikian, UFH secara sinergis mendukung perbaikan klinis pada kelompok pasien dengan penyakit kritis, terutama yang berisiko tinggi terhadap VTE dengan bertindak sebagai antitrombotik-antikoagulan, mendukung aktivitas antitrombin sehingga menghambat aksi berbagai faktor pembekuan (trombin dan faktor Xa). Lebih lanjut, UFH juga menunjukkan potensi kuat sebagai agen anti-inflamasi yang turut memperbaiki luaran klinis-laboratoris pada banyak kondisi patologis, misalnya pada sepsis.¹¹⁻¹³ Studi oleh Xu Li et al.^{14,15} yang mengkaji jalur pensinyalan molekuler terkait efek antiinflamasi UFH pada model sepsis, yakni cedera endotel mikrovaskular pulmoner manusia yang diinduksi lipopolisakarida, menunjukkan bahwa UFH menurunkan produksi IL-6 dan IL-8 secara *in vitro*, serta menghambat aktivasi NF-κB melalui pencegahan degradasi IκB-α dan translokasi nukleus subunit p65, bahkan pada kondisi defisiensi IκB. Temuan ini mendukung potensi UFH sebagai agen protektif terhadap permukaan endotelium yang pro-apoptosis, pro-inflamasi, pro-adhesif, dan pro-koagulan (fenotipe sel endotel sepsis) akibat invasi patogen.^{14,15}

Penelitian ini mendukung penggunaan UFH sebagai agen tromboprolifaksis pada kelompok pasien dengan penyakit kronis, namun perbaikan RDW yang diperoleh (reduksi rerata 5,27%, $P < 0,000$) tidak dipengaruhi langsung oleh penggunaan UFH, melainkan sebagai luaran tingkat lanjut perbaikan kondisi klinis-laboratoris pada subjek yang memperoleh penatalaksanaan yang adekuat.

Dalam penelitian ini, walaupun D-dimer menunjukkan reduksi hingga 30,2% pasca penggunaan UFH, namun kadar rerata akhir yang diperoleh dalam studi ini masih 7 kali lipat lebih besar dari batas atas nilai normal. Kadar ini, pada banyak kondisi mencerminkan derajat penyakit yang berat pada kelompok subjek penelitian. Studi oleh Xiaokang He et al¹⁶ menyatakan bahwa peningkatan abnormal kadar D-dimer lebih mungkin diperoleh pada kelompok pasien dengan penyakit derajat berat atau pasien dengan penyakit kritis, dibandingkan kelompok pasien

dengan penyakit derajat ringan. Dalam kajiannya, nilai D-dimer 2,025 mg/L (setara 2.025 ng/mL) dapat dianggap sebagai nilai potong (*optimal probability cutoff*) untuk menduga risiko kematian pada kelompok pasien dengan penyakit kritis. Lebih lanjut, kelompok laki-laki, usia lanjut (>60 tahun, 68,55±11,76), dengan temuan dyspnea, serta kelompok dengan penyakit penyerta (hipertensi, penyakit jantung koroner, diabetes, dan penyakit serebrovaskular) menunjukkan temuan kadar D-dimer yang lebih tinggi ($P<0,05$).¹⁷

Penelitian ini menunjukkan bahwa UFH secara signifikan menurunkan kadar D-dimer, mendukung temuan penelitian sebelumnya di Rumah Sakit Umum dr. Kariadi Semarang^{18,19} yang menunjukkan bahwa penggunaan heparin profilaksis, baik secara subkutan maupun intravena menunjukkan efektivitas yang sama dalam menurunkan kadar D-dimer pada kelompok pasien dengan penyakit kritis. Disarankan dilakukan studi lanjutan dengan desain prospektif yang lebih komprehensif serta evaluasi terhadap luaran klinis dan parameter laboratorium yang lebih luas dan mendalam, khususnya pada populasi pasien dengan penyakit kritis.^{18,19}

Penelitian ini dilakukan pada pasien kritis dengan risiko tromboemboli yang jelas, sehingga memiliki relevansi klinis tinggi di unit perawatan intensif. Penggunaan parameter laboratorium sederhana yang rutin diperiksa dalam praktik klinis, seperti RDW dan D-dimer, memungkinkan penerapan hasil penelitian ini di berbagai fasilitas kesehatan. Selain itu, penelitian ini memberikan gambaran awal karakteristik pasien kritis di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh yang bermanfaat sebagai dasar pengembangan penelitian selanjutnya. Namun demikian, desain retrospektif membatasi kontrol terhadap faktor perancu. Ukuran sampel yang kecil ($n=36$) juga membatasi generalisasi hasil penelitian. Variabel yang dianalisis masih terbatas pada RDW dan D-dimer, serta penelitian ini merupakan studi satu pusat, sehingga diperlukan validasi melalui studi *multicenter* dengan desain prospektif dan ukuran sampel yang lebih besar.

Kesimpulan

Pada penelitian ini, terdapat penurunan kadar RDW dan D-dimer pada kelompok pasien dengan penyakit kritis yang memperoleh terapi UFH, dengan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p=0,000$ dan $p=0,004$). Namun, temuan ini lebih tepat diinterpretasikan sebagai perubahan biomarka selama perawatan, yang berkaitan dengan perbaikan kondisi klinis secara umum, bukan sebagai efek langsung yang spesifik hanya dari UFH, terutama terhadap parameter laboratorium RDW.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyatakan bahwa tidak ada ucapan terima kasih yang perlu disampaikan.

Kontribusi Penulis

Murdia berkontribusi dalam perancangan studi, pengumpulan data, analisis data, interpretasi hasil, serta penulisan naskah. Muhammad Fuad dan Muhammad Riswan berkontribusi dalam revisi kritis terhadap konten intelektual serta memberikan bimbingan selama proses penelitian dan penulisan naskah.

Pendanaan

Penelitian ini tidak memperoleh dukungan finansial dari pihak manapun.

Ketersediaan Data dan Materi

Data penelitian tidak tersedia untuk publik.

Pernyataan Kesediaan Berpartisipasi

Penelitian ini menggunakan data sekunder yang berasal dari rekam medis pasien, sehingga tidak memerlukan persetujuan langsung dari partisipan.

Pernyataan Etik

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik berdasarkan Persetujuan Etik Nomor 218/ETIK-RSUDZA/2024 Nomor Protokol 24-01-100.

Persetujuan Publikasi

Tidak relevan.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan yang terkait dengan penelitian, penulisan, maupun publikasi artikel ini.

Deklarasi Penggunaan Kecerdasan Buatan

Isi naskah ini tidak menggunakan kecerdasan buatan dalam penyusunan, penyuntingan, maupun finalisasi. Seluruh isi naskah telah diperiksa, diverifikasi, dan disetujui oleh seluruh penulis, sehingga tanggung jawab penuh tetap berada pada penulis.

Daftar Pustaka

1. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care*. 2015;19:287. doi: 10.1186/s13054-015-1003-9
2. Cook D, Attia J, Weaver B, McDonald E, Meade M, Crowther M. Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2000;15:127–32. doi: 10.1053/jcrrc.2000.19224
3. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:381S-453S. doi: 10.1378/chest.08-0656
4. Wilson MR, Campbell Tait R. Hemostasis and anticoagulants. In: *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine*. Elsevier; 2014. p. 479–96. doi: 10.1016/B978-0-12-386882-4.00023-2
5. Gani A, Abdat M. Prevalence of coronary heart disease with risk factors history of hypertension and diabetes mellitus at the regional government hospital dr. Zainoel Abidin in Aceh. *roc 2nd Aceh Int Dent Meet*. 2021. 2022;48:9-13. doi: 10.2991/AHSR.K.220302.002
6. Munirwan H, Ridwan M, Hustiari Hakim M, Rizki M, Khaled T. Profil penderita sindroma koroner akut di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *J Med Sci*. 2021;2:9–15. doi: 10.55572/JMS.V2I1.17
7. Febra C, Spinu V, Ferreira F, Gil V, Maio R, Penque D, et al. Predictive value for increased red blood cell distribution width in unprovoked acute venous thromboembolism at the emergency department. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;29. doi: 10.1177/10760296231193397
8. Lippi G, Buonocore R, Cervellin G. Value of red blood cell distribution width on emergency department admission in patients with venous thrombosis. *Am J Cardiol*. 2016;117:670–5 doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.024
9. Patel GR, Mahapatra M, Aggarwal S, Saxena R. Serial values of hematologic variables and deep venous thrombosis: red cell distribution width is associated with deep venous thrombosis. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024;46:22–9. doi: 10.1016/j.htct.2022.11.005
10. Bucciarelli P, Maino A, Felicetta I, Abbattista M, Passamonti SM, Artoni A, et al. Association between red cell distribution width and risk of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2015;136:590–4. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.020
11. Hochart HM, Jenkins VP, White BD. Low molecular weight and unfractionated heparins induce a down regulation of inflammation: decreased levels of pro-inflammatory cytokines and nuclear factor- κ B in LPS-stimulated human monocytes. *Blood*. 2005;106:3884. doi: 10.1182/blood.V106.11.3884.3884
12. Hoppensteadt D, Fareed J, Klein AL, Jasper SE, Apperson-Hansen C, Lieber EA, et al. Comparison of anticoagulant and anti-Inflammatory responses using enoxaparin versus unfractionated heparin for transesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation: a list of participating clinical sites appears in the Appendix. *Am J Cardiol*. 2008;102:842–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.025
13. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of heparin and related drugs. *Pharmacol Rev*. 2016;68:76–141. doi: 10.1124/pr.115.011247
14. Li X, Li L, Shi Y, Yu S, Ma X. Different signaling pathways involved in the anti-inflammatory effects of unfractionated heparin on lipopolysaccharide-stimulated human endothelial cells. *J Inflamm*. 2020;17:5. doi: 10.1186/s12950-020-0238-7
15. Joffe J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:361–70. doi: 10.1164/rccm.201910-1911TR
16. He X, Yao F, Chen J, Wang Y, Fang X, Lin X, et al. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11:1830. doi: 10.1038/s41598-021-81300-w
17. Franchini M, Focosi D, Pezzo MP, Mannucci PM. How we manage a high D-dimer. *Haematologica*. 2024;109:1035–45. doi: 10.3324/haematol.2023.283966
18. Wicaksono SA. Pengaruh pemberian heparin subkutan dan heparin intravena sebagai profilaksis trombosis vena dalam (TVD) terhadap nilai d-dimer pada pasien critically ill di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang. *Media Medika Muda*. 2018;2:47-53.
19. Kartadi DH. pengaruh pemberian heparin subkutan sebagai profilaksis trombosis vena dalam (TVD) terhadap nilai d-dimer pada pasien sakit kritis di ICU RSUP dr. Kariadi. Universitas Diponegoro Semarang. 2013;4.