

Artikel Penelitian

Hubungan Terapi Anti-Koagulan dan Status Gizi Pasien COVID-19 Derajat Sedang-Berat dengan Mortalitas di Rumah Sakit Sumber Waras, 2021

Roy A. Pandapotan,^{1,2} Burhan Gunawan,^{2*} Jody Andrean,² Johana Titus³

¹Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta

²Departemen Penyakit Dalam, ³Departemen Gizi Klinik, Rumah Sakit Sumber Waras, Jakarta

*Penulis korespondensi: burhangunawan99@gmail.com

Diterima 23 April 2023; Disetujui 16 November 2023

<https://doi.org/10.23886/ejki.11.400.255>

Abstrak

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah patogen dengan target utama sistem pernapasan dan berhubungan dengan gangguan hiperkoagulasi. Pencegahan insidens trombosis pada pasien COVID-19 dengan obesitas menjadi masalah yang berkaitan dengan efektivitas dan variasi dosis antikoagulan. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan jenis terapi antikoagulan pada pasien COVID-19 derajat sedang-berat yang mengalami status gizi normal dan obesitas dengan mortalitas. Penelitian menggunakan desain retrospektif cross-sectional di Rumah Sakit Sumber Waras, Jakarta Barat pada bulan Januari sampai Juni 2021 pada pasien COVID-19 gejala sedang-berat yang diberikan antikoagulan (unfractionated heparin atau fondaparinux/UFH). Data dianalisis dengan uji chi-square. Jumlah subjek yang dianalisis 152 pasien dengan status gizi terbanyak adalah obesitas 1 (38,82%). Rerata D-dimer subjek obesitas lebih tinggi dari kelompok status gizi normal (2040,61 vs 1955,79 mg/dL). Jumlah subjek yang mendapat heparin dan meninggal adalah 27,3% pada kelompok gizi normal dan 11,1% pada kelompok obesitas. Pada subjek yang mendapat fondaparinux dan meninggal adalah 31,3% pada kelompok gizi normal dan 15,7% pada kelompok obesitas. Tidak terdapat hubungan antara tingkat mortalitas dengan status gizi pada subjek yang mendapat heparin ($p=0,08$, $OR=0,33$) maupun fondaparinux ($p=0,17$; $OR=0,41$). Tidak terdapat hubungan antara tingkat mortalitas dengan kondisi obesitas yang mendapat heparin maupun fondaparinux. Antikoagulan menjadi salah satu manajemen penting untuk penderita COVID-19 dengan obesitas.

Kata kunci: COVID-19, fondaparinux, heparin, mortalitas, obesitas.

Association between Anti-Coagulant and Nutritional Status of Moderate-Severe COVID-19 Patients with Mortality at Sumber Waras Hospital in 2021

Abstract

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a pathogen with the main target organs of the respiratory system and is associated with hypercoagulable disorders. There are many problems in the prevention of thrombosis incidence in obese patients with COVID-19 related to the effectiveness and variety of anticoagulant doses given to the patients. The study aimed to determine the relationship between mortality and the type of anticoagulant therapy in moderate-severe COVID-19 patients who were normal and obese of nutritional status. This cross-sectional retrospective study was held in Sumber Waras Hospital, West Jakarta, from January to June 2021. The main inclusion criteria were moderate-severe COVID-19 patients who were given anticoagulants (unfractionated heparin or fondaparinux). The data were analysed using chi-square test. The number of subjects included in the analysis was 152, with the most nutritional status being obesity grade 1 (38.82%). The mean D-dimer of obese subjects was higher than non-obese group (2040.61 vs 1955.79 mg/dL). The number of subjects who used heparin and non-survive was 27.3% in the non-obese group and 11.1% in the obese group. At the same time, the subjects who used fondaparinux and non-survive were 31.3% in the non-obese group and 15.7% in the obese group. There was no relationship between mortality rate and obesity in subjects who received heparin ($p=0.08$; $OR=0.33$) and fondaparinux ($p=0.17$; $OR=0.41$). There is no relationship between the mortality rate and obese subjects receiving heparin or fondaparinux. Anticoagulants are an important therapy for obese COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, fondaparinux, heparin, mortality, obese.

Pendahuluan

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) merupakan patogen dengan organ target utama sistem pernapasan.^{1,2} *World Health Organization* secara resmi memberikan nama virus ini COVID-19. Studi mengestimasi tingkat reproduksi virus tersebut adalah 2,2 (rentang 1,4-6,5), dengan transmisinya terus meningkat antara manusia ke manusia.^{3,4} Sampai pada bulan Agustus 2021, jumlah penderita COVID-19 di Indonesia mencapai 3.892.479 kasus terkonfirmasi dan 120.013 kasus kematian.⁵ Selain didominasi oleh manifestasi pernapasan, pasien COVID-19 berat sering menunjukkan gangguan koagulasi.^{6,7} Pembentukan dan penyebaran imunotrombosis yang tidak terkontrol berperan pada kerusakan pembuluh darah yang meningkatkan risiko *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).⁸

Obesitas adalah faktor risiko komplikasi tromboemboli yang meningkatkan mortalitas pasien COVID-19. Kondisi inflamasi dan perubahan metabolik akibat obesitas dapat meningkatkan risiko *hypercoagulability state*.⁹⁻¹¹ Terapi antikoagulan profilaktik berperan sebagai faktor protektor terjadinya tromboemboli vena pada pasien COVID-19 karena efek penurunan sitokin pro-inflamasi dari infeksi COVID-19.¹² Berdasarkan penelitian Ionescu,¹³ didapatkan bahwa pemberian antikoagulan terapeutik berkaitan dengan penurunan risiko mortalitas (86%) pasien COVID-19 dibandingkan yang tidak diberikan antikoagulan.

Pencegahan insidens trombosis pada pasien COVID-19 dengan indeks massa tubuh (IMT) obesitas menjadi masalah yang berkaitan dengan efektivitas dan variasi dosis antikoagulan. Pemberian dosis yang tidak sesuai dengan kebutuhan berat badan tidak dapat memberikan efek profilaksis yang adekuat terhadap tromboemboli. Hal tersebut berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien COVID-19.¹⁴⁻¹⁹ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan jenis terapi antikoagulan pada pasien COVID-19 derajat sedang-berat yang mengalami status gizi normal dan obesitas terhadap mortalitas.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain retrospektif *cross-sectional* dan sampel dipilih dengan *consecutive sampling*. Kriteria inklusi utama adalah pasien COVID-19 dengan gejala sedang-berat berusia ≥ 18 tahun yang diberikan antikoagulan (*unfractionated heparin* atau fondaparinuks/UFH) di Rumah Sakit Sumber Waras pada bulan Januari – Juni 2021. Pasien dieksklusi jika mendapat 2 jenis antikoagulan (UFH dan fondaparinuks) atau tidak memiliki data lengkap.

Data yang dianalisis adalah identitas subjek, lama perawatan, tingkat kesintasan (mortalitas), data antropometri (berat badan, tinggi badan, IMT), jenis antikoagulan, dan data laboratorium (hemoglobin, trombosit, leukosit, D-dimer, *prothrombin time* (PT), *activated partial thrombolytic time* (aPTT), dan *C-reactive protein/CRP*).

Luaran primer penelitian adalah perbandingan anti-koagulan UFH dan fondaparinuks terhadap mortalitas selama perawatan di rumah sakit antara subjek dengan status gizi normal dan gizi lebih/obesitas. Luaran sekunder adalah pengaruh kedua jenis antikoagulan dengan durasi perawatan.

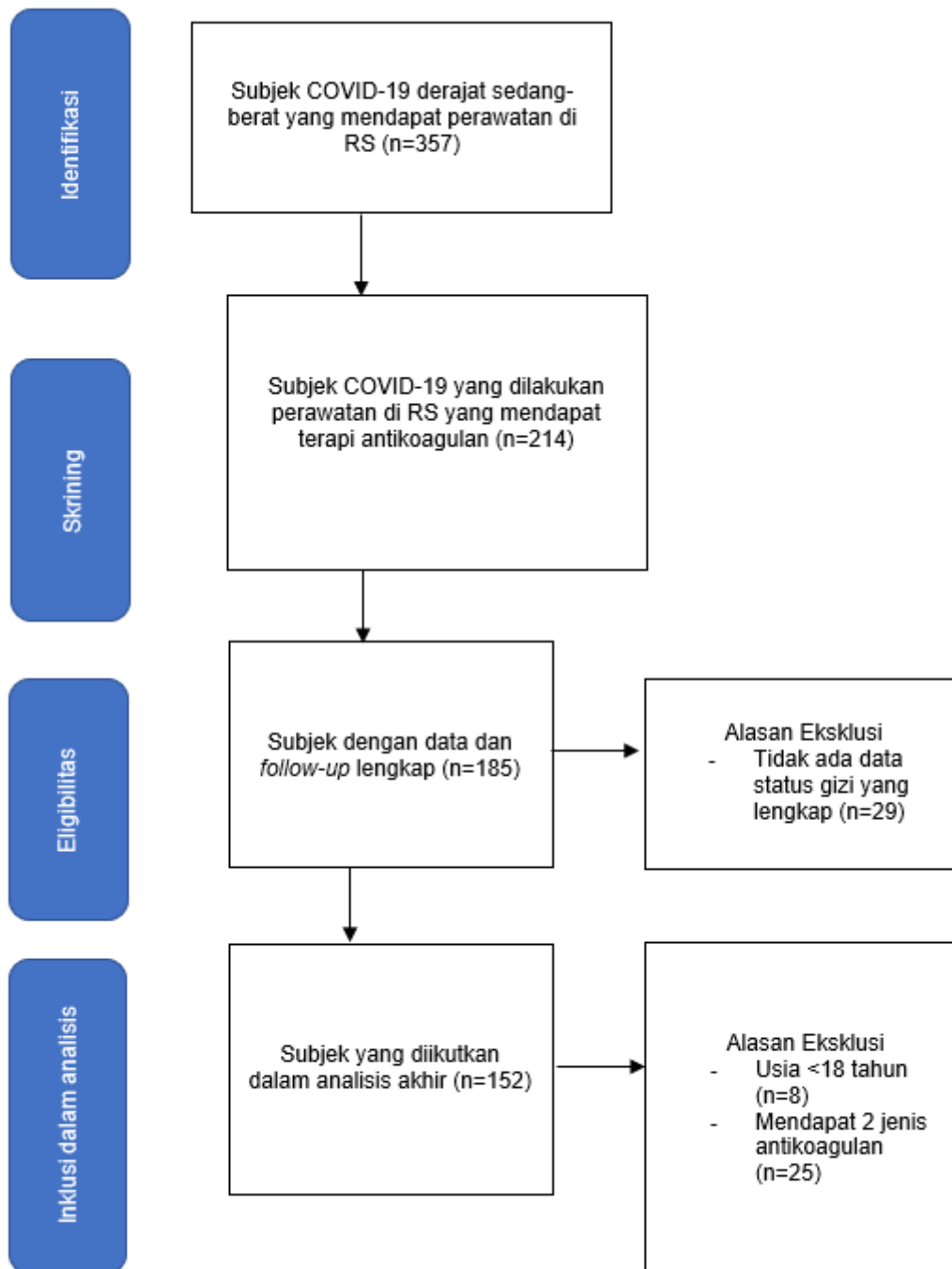
Data kategorik ditampilkan dalam bentuk persentase dan data numerik ditampilkan dalam bentuk rerata \pm standar deviasi (SD). Mortalitas kedua kelompok status gizi pada kedua jenis antikoagulan menggunakan dianalisis dengan uji *chi-square*. Analisis durasi perawatan antara kedua jenis antikoagulan menggunakan uji t tidak berpasangan. Analisis menggunakan perangkat lunak SPSS versi 20. Tingkat signifikansi ditetapkan $p < 0,05$.

Penelitian ini telah lolos kaji etik dari Komite Etik dan Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Sumber Waras, dengan nomor: 032/RSSWKoM.EP/EC/IX/2021.

HASIL

Karakteristik Subjek

Pada awal rekrutmen, didapatkan 357 subjek COVID-19 derajat sedang-berat yang mendapat perawatan. Dari total subjek, sebanyak 214 subjek mendapat terapi heparin atau fondaparinuks. Data yang dianalisis adalah 152 subjek karena data tidak lengkap, usia < 18 tahun, dan mendapat 2 jenis anti-koagulan (Gambar 1).



Gambar 1. Alur Rekrutmen Subjek

Sebanyak 82 (53,95%) subjek adalah laki-laki dengan rerata usia $55,27 \pm 14,53$ tahun dan status gizi terbanyak adalah obesitas 1 (38,82%). Dari jumlah tersebut, sebanyak 99 (65,135) subjek tergolong infeksi COVID-19 derajat sedang dan 53 (34,87%) derajat berat. Rerata D-dimer subjek

obesitas lebih tinggi dari kelompok gizi normal (2040,61 vs 1955,79 mg/dL), demikian pula rerata nilai CRP (31,31 vs 25,52 mg/dL). Jenis terapi antikoagulan yang paling banyak digunakan adalah heparin (53,28%) dan tingkat mortalitas adalah 17,1% (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	n (%)	Rerata ± SD
Usia (tahun)		55,27 ± 14,53
Jenis kelamin		
Laki-laki	82 (53,95)	
Perempuan	70 (46,05)	
Ras mongoloid	152 (100)	
Derajat infeksi COVID-19		
Derajat sedang	99 (65,13)	
Derajat berat	53 (34,87)	
Status gizi (IMT)		
Gizi kurang (<18,5)	9 (5,92)	
Gizi cukup (18,5-22,9)	38 (25,00)	
Gizi lebih (23-24,9)	27 (17,76)	
Obesitas 1 (25-29,9)	59 (38,82)	
Obesitas 2 (≥30)	19 (12,50)	
Rerata kadar CRP (mg/dL)		25,33 ± 4,61
Status gizi normal		25,52 ± 28,49
Status gizi obese		31,31 ± 30,40
Rerata D-dimer (mg/dL)		1955,79 ± 2319,59
Status gizi normal		1869,64 ± 2092,20
Status gizi obese		2040,61 ± 2537,60
Jenis terapi antikoagulan		
Heparin	81 (53,28)	
Fondaparinuks	71 (46,71)	
Luaran pasien		
Survive	126 (82,90)	
Non-Survive	26 (17,10)	

Pada Tabel 2, didapatkan jumlah subjek dengan status gizi normal yang digolongkan sebagai COVID-19 derajat berat adalah 15 (39,47%),

sedangkan pada status gizi lebih/obesitas yang digolongkan dalam COVID-19 derajat berat adalah 30 (28,57%) subjek.

Tabel 2. Sebaran Subjek Menurut Derajat infeksi COVID-19 dan Status Gizi

Derajat COVID-19	Gizi Normal (n=38)	Gizi Lebih/Obesitas (n=105)
Sedang	23 (60,53%)	75 (71,43%)
Berat	15 (39,47%)	30 (28,57%)

Pada Tabel 3, didapatkan jumlah kematian (*non-survive*) adalah 26 subjek; sebanyak 13 subjek (50%) menggunakan heparin dan 13 subjek (50%) menggunakan fondaparinuks.

Tidak terdapat hubungan dan faktor *harmful* antara jenis antikoagulan dengan mortalitas akibat COVID-19 ($p=0,712$, $OR= 0,853$ (0,366-1,985)).

Tabel 3. Hubungan Jenis Antikoagulan dengan Mortalitas COVID-19

Mortalitas	Fondaparinuks n (%)	Heparin n (%)
Survive (n=126)	58 (46)	68 (54)
Non-survive (n=26)	13 (50)	13 (50)

Tabel 4 menunjukkan jumlah kelompok heparin yang meninggal (*non-survive*) adalah 27,3% pada kelompok gizi normal dan 11,1% pada kelompok obesitas. Tidak terdapat hubungan antara tingkat mortalitas dengan status gizi pada subjek yang mendapat heparin ($p=0,08$) dengan nilai OR 0.33 (0,09-1,18).

Jumlah subjek yang menggunakan fondaparinuks dan meninggal adalah 31,3% pada kelompok gizi normal dan 15,7% pada kelompok obesitas. Tidak terdapat hubungan antara tingkat mortalitas dengan status gizi pada subjek yang mendapatkan fondaparinuks ($p=0,17$) dengan nilai OR 0,41 (0,11-1,50).

Tabel 4. Hubungan Terapi Heparin dengan Mortalitas COVID-19 Berdasarkan Status Gizi

Status Gizi	Survive n (%)	Non-Survive n (%)
Terapi Heparin		
Gizi normal (n=22)	16 (72,7)	6 (27,3)
Gizi lebih/obesitas (n=54)	48 (88,9)	6 (11,1)
Terapi Fondaparinuks		
Gizi normal (n=16)	11 (68,8)	5 (31,3)
Gizi lebih/obesitas (n=51)	43 (84,3)	8 (15,7)

Rerata durasi perawatan pada pasien yang mendapat heparin adalah $13,51 \pm 7,06$ hari, sedangkan yang mendapat fondaparinuks adalah $12,62 \pm 5,89$ hari. Perbedaan rerata durasi perawatan antara kedua kelompok adalah 0,88 (95% CI -1,12 sampai 2,98) hari, dan tidak terdapat hubungan antara kedua jenis antikoagulan dengan durasi perawatan ($p=0,406$)

Diskusi

World Health Organization menyatakan obesitas dan infeksi COVID-19 sebagai masalah kesehatan publik yang penting. Hubungan antara keduanya belum dimengerti sepenuhnya, namun obesitas dipercaya sebagai salah satu faktor yang meningkatkan sekresi sitokin pro-inflamasi pada pasien COVID-19. Karakteristik hasil penelitian ini menunjukkan subjek COVID-19 derajat sedang-

berat memiliki rerata usia 55 tahun dengan status gizi terbanyak adalah gizi lebih dan obesitas (69,07%). Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian Melo et al²⁰ yaitu kategori status gizi terbanyak pada pasien COVID-19 yang dirawat di ruang intensif adalah IMT > 30 kg/m² (47,6% subjek). Lighter et al²¹ melaporkan bahwa pasien dengan IMT 30-34,9 memiliki kemungkinan 2 kali lebih besar untuk mengalami infeksi COVID-19. Lebih lanjut, telaah dari Lighter et al²² menunjukkan adanya hubungan negatif antara obesitas dengan prognosis COVID-19. Hal tersebut sesuai dengan data yang didapatkan pada penelitian ini, yaitu nilai CRP lebih tinggi pada kelompok obesitas (31,31 vs 25,52 mg/dL).

Infeksi COVID-19 meningkatkan risiko tromboemboli vena, terutama pada kondisi infeksi berat dan pasien obesitas. Hal itu sesuai dengan data penelitian ini, yaitu nilai rerata D-dimer lebih tinggi pada kelompok obesitas (2040,61 vs 1955,79 mg/dL). Sebagian besar literatur merekomendasikan penggunaan antikoagulan profilaksis untuk pasien COVID-19 yang dirawat, namun belum ada rekomendasi yang jelas mengenai jenis dan dosis antikoagulan untuk kemoprofilaksis pada COVID-19.²³ Sebanyak 152 subjek pada penelitian ini mendapat terapi antikoagulan dan yang paling banyak digunakan adalah *unfractionated* heparin (53,28%). Tingkat mortalitas yang diobservasi selama periode penelitian adalah 26 subjek (17,1%). Studi meta-analisis dari 9 studi *randomized controlled trial* (RCT) oleh Batista et al²³ menunjukkan penurunan kejadian tromboemboli pada pasien COVID-19 derajat sedang-berat. Penurunan risiko tersebut berkaitan secara tidak langsung dengan penurunan mortalitas. Hasil tersebut konsisten dengan telaah sistematik oleh Wijaya et al²⁴ yang menunjukkan penurunan kejadian tromboemboli vena pasien COVID-19 yang dirawat.

Dari 26 subjek yang *non-survive*, sebanyak 50% menggunakan heparin dan 50% fondaparinuks. Tidak terdapat hubungan antara jenis antikoagulan yang digunakan dengan mortalitas akibat COVID-19 ($p=0,712$), atau pada durasi perawatan ($p=0,406$). Frangkou et al²⁵ melaporkan tidak terdapat

hubungan antara heparin atau fondaparinuks) dengan mortalitas pasien COVID-19. Namun, dosis yang lebih tinggi dari dosis profilaksis atau dosis terapeutik dapat meningkatkan risiko mortalitas akibat komplikasi perdarahan.²⁵ Studi meta-analisis oleh Kamel et al²⁶ juga melaporkan efek menguntungkan dari antikoagulan terhadap pasien COVID-19 yang dirawat.

Studi pre-klinis menunjukkan UFH dan fondaparinuks memberikan efek anti-inflamatori dan efek antivirus secara langsung terhadap COVID-19. Heparin dapat terikat secara ireversibel dengan protein S yang berperan sebagai inhibitor kompetitif dan mencegah masuknya virus ke dalam sel. Lebih lanjut, heparin mampu menurunkan reaksi inflamasi di pembuluh darah atau saluran napas. Aksi spesifik terhadap virus COVID-19 dari antikoagulan adalah pada sekuens pentasakarida.²⁷⁻²⁹ Penelitian retrospektif oleh Cardilio et al²⁹ menunjukkan efek anti-inflamasi dari fondaparinuks, yaitu terdapat penurunan kadar D-Dimer, fibrinogen, CRP, LDH, dan IL-6 setelah 3 minggu terapi.

Penelitian ini kemudian melakukan analisis lanjut mengenai pengaruh status gizi terhadap mortalitas pasien COVID-19 yang mendapat anti-koagulan. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat hubungan antara tingkat mortalitas dengan status gizi (gizi normal vs gizi lebih/obesitas pada subjek yang mendapat heparin ($p=0,08$) atau fondaparinuks ($p=0,17$). Namun, didapatkan kelompok subjek dengan IMT normal memiliki tingkat kematian lebih tinggi dibandingkan IMT obesitas. Hal tersebut mungkin akibat persentase pasien dengan derajat COVID berat lebih tinggi pada kelompok dengan IMT normal, sehingga tingkat kematian lebih tinggi.

Tidak adanya hubungan antara status gizi dengan penggunaan anti-koagulan juga dikonfirmasi oleh penelitian retrospektif Drakos et al.³⁰ Pada penelitian tersebut tidak terdapat perbedaan bermakna antara tingkat mortalitas pasien obesitas dan non-obesitas yang mendapat anti-koagulan. Analisis lanjut menunjukkan pemberian antikoagulan yang agresif justru meningkatkan kesintasan pasien COVID-19 dengan obesitas.

Penelitian retrospektif oleh Paranjpe et al³¹ menunjukkan bahwa pemberian dosis antikoagulan sistemik tanpa penyesuaian berat badan memberikan keuntungan potensial dalam menurunkan mortalitas, namun harus tetap mempertimbangkan risiko perdarahan. Hasil

tersebut mengindikasikan tidak adanya efek merugikan dalam pemberian antikoagulan (UFH atau fondaparinuks) untuk pasien COVID-19 dengan status gizi lebih/obesitas.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu risiko mortalitas hanya ditinjau dari aspek penggunaan antikoagulan saja, sementara terdapat faktor lain yang berhubungan dengan mortalitas seperti komorbid, lama infeksi, penggunaan ventilator, dsb. Penelitian ini juga tidak mengeksklusi subjek yang sudah memiliki komorbid seperti penyakit ginjal kronik, stroke iskemik, gagal jantung kongestif, dsb sebagai faktor risiko terjadinya mortalitas. Waktu *follow-up* termasuk singkat dan tidak dilakukan observasi lebih lanjut pada efek pemberian anti-koagulan pada pasien COVID-19. Selain itu, tidak dilakukan penilaian lebih lanjut efek samping anti-koagulan selain mortalitas, terutama komplikasi perdarahan. Rekrutmen subjek dilakukan pada saat vaksinasi sudah dilakukan secara massif, sehingga mungkin berperan pada rendahnya tingkat mortalitas pada penelitian ini.

Kesimpulan

Persentase kelompok subjek obesitas yang menggunakan heparin dan meninggal adalah 11,1% dan 15,7% pada kelompok antikoagulan fondaparinuks. Tidak terdapat hubungan antara tingkat mortalitas dengan status gizi pada subjek yang mendapat heparin ($p=0,08$) dan fondaparinuks ($p=0,17$). Antikoagulan menjadi salah satu manajemen penting untuk penderita COVID-19 dengan obesitas.

Daftar Pustaka

1. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*. 2020;8:49. doi: 10.1186/s40560-020-00466-z
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5
3. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7:11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
4. Cannegieter SC, Klok FA. COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4:439–45. doi: 10.1002/rct2.12350

5. COVID-19 WRP. Peta sebaran COVID-19 [Internet]. COVID19.go.id. [diakses 10 Juli 2021]. Diunduh dari <https://COVID19.go.id/peta-sebaran-COVID19>.
6. Yuki K, Fujjogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427. doi: 10.1016%2Fj.clim.2020.108427
7. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. 2020;135:2033-40. doi: 10.1182/blood.2020006000
8. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: a novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta.* 2020;507:167–73. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027
9. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7:e438–40. doi: 10.1016/s2352-3026(20)30145-9
10. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL, et al. Coagulopathy in COVID-19: manifestations and management. *Cleve Clin J Med.* 2020;87:461–8. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc024
11. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189:846–7. doi: 10.1111/bjh.16727
12. Godino C, Scotti A, Maugeri N, Mancini N, Fominskiy E, Margonato A, et al. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? Rationale and Evidence. *Int J Cardiol.* 2021;324:261–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.064
13. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1023–6. doi: 10.1111/jth.14810
14. 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* [Internet]. 2021;10(3). [diakses 11 Juli 2021]; Diunduh dari <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.019650>. doi: 10.1161/JAHA.120.019650
15. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol.* 2013;20:437–44. doi: 10.1097/moh.0b013e3283634443
16. Rokkam VRP, Vegunta R, Prudhvi K, Vegunta R, Kotagiri R, Boregowda U, et al. “Weighing” the risks and benefits – thromboprophylaxis challenges in obese COVID-19 patients. *Obes Med.* 2020;19:100284. doi: 10.1016%2Fj.vph.2021.106883
17. Al-Samkari H. Finding the optimal thromboprophylaxis dose in patients with COVID-19. *JAMA.* 2021;325:1613. doi: 10.1001/jama.2021.4295
18. Brenner B, Arya R, Beyer-Westendorf J, Douketis J, Hull R, Elalamy I, et al. Evaluation of unmet clinical needs in prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in at-risk patient groups: pregnancy, elderly and obese patients. *Thromb J.* 2019;17:24. doi: 10.1186%2Fs12959-019-0214-8
19. 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. *Eur J Haematol.* 2021;106:165–74. doi: 10.1111/ejh.13533
20. Melo KC, Lobo JL, Junior AG, Carmo RF, Souza CD. Obesity and the COVID-19: analysis of the clinical and epidemiological profiles of 138 individuals. *Rev Assoc Med Bras.* 2021;16;29-34. doi: 10.1590/1806-9282.67.Suppl1.20200725
21. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020;71:896-7. doi: 10.1093/cid/ciaa415.
22. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, Balampanis K, Kountouri A, Raptis A, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319:E105-9. doi: 10.1152/ajpendo.00198.2020.
23. Batista DR, Floriano I, Silvinato A, Bacha HA, Barbosa AN, Tanni SE, et al. Use of anticoagulant in patients with COVID-19: a living systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2022;48;1-10. doi: 10.36416/1806-3756/e20220041
24. Wijaya I, Andhika R, Huang I. The use of therapeutic-dose anticoagulation and its effect on mortality in patients with COVID-19: a systematic review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620960797. doi: 10.1177/1076029620960797.
25. Frangkou PC, Palaodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, Lambadiari V, Paraskevis D, et al. Effect of low molecular weight heparin and fondaparinux on mortality, hemorrhagic and thrombotic complication in COVID-19 patients. *Ther Adv Neurol Disor.* 2022:15. doi: 10.1177/17562864221099472.
26. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319:L211–7. doi: 10.1152/ajplung.00199.2020
27. Kim SY, Jin W, Sood A. Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions. *Antiviral Res.* 2020;181:104873. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104873

28. Kamel AM, Sobhy M, Magdy N. Anticoagulation outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Rev Med Virol.* 2021;31:e2180. doi: 10.1002/rmv.2180
29. Cardilio G, Vigginao GV, Russo V, Mangiacapra S, Cavalli A, Castaldo G, et al. Antithrombotic and anti-inflammatory effects of fondaparinux and enoxaparin in hospitalized COVID-19 patients: The Fondenoxavid Study. *J Blood Med.* 2021;12:69-75. doi: 10.2147/jbm.S285214
30. Drakos P, Voletas P, Naeem Z, Asencio AA, Cleri NA, Alkadea LN, et al. Aggressive anticoagulant may decrease mortality in obese critically ill COVID-19 patients. *Obes Surg.* 2022;32:391-7. doi: 10.1007/s11695-021-05799-8.
31. Paranjpe I, Fluster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:122-4. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001