



Perkembangan Terkini Terapi Antikoagulan pada Pasien COVID-19 dengan Gejala Berat

(An update of Anticoagulant therapy on severe ill COVID-19 patients)

Taofik Rusdiana*¹ & Rizki Akbar²

¹Division of Drug Delivery and Disposition, Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Kec. Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat

²Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Kec. Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat

ABSTRACT: The COVID-19 disease caused by the SARS-CoV-2 virus was initially reported as a respiratory system disease, but it has been later discovered that the impact of this viral infection can cause multi-organ disorders due to the emergence of a cytokine storm phenomenon that causes massive inflammation including in the blood vessels leading to various important organs in the body. This paper aims to reveal how significant the phenomenon of blood coagulation as a result from the COVID-19 virus effect, which causes thromboembolic manifestations, both manifesting as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). This paper also describes the possible mechanisms of thrombotic event and the effectiveness of using anticoagulant drugs in COVID-19 patients who have severe clinical symptoms.

Keywords: anticoagulant; COVID-19; heparin; SARS-CoV-2; thromboembolism.

ABSTRAK: Penyakit COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 awalnya hanya dinyatakan sebagai penyakit sistem pernafasan, namun kemudian diketahui bahwa dampak dari infeksi virus ini dapat menyebabkan kerusakan multiorgan karena timbulnya fenomena badai sitokin yang menyebabkan inflamasi masif termasuk pada pembuluh darah yang menuju berbagai organ penting dalam tubuh. Tulisan ini bertujuan untuk mengungkap seberapa signifikan fenomena koagulasi darah hasil kerja virus COVID-19, hingga menyebabkan manifestasi tromboemboli, baik yang bermanifestasi sebagai trombosis vena dalam (*deep vein thrombosis*, DVT) maupun emboli paru (*Pulmonary Embolism*, PE). Tulisan ini juga menguraikan kemungkinan mekanisme terjadinya tromboemboli akibat COVID-19 serta efektivitas penggunaan obat antikoagulan pada pasien COVID-19 yang memiliki gejala klinis berat.

Kata kunci: anticoagulant; COVID-19; heparin; SARS-CoV-2; thromboembolism.

Pendahuluan

Meskipun awalnya dinyatakan sebagai penyakit sistem pernafasan, ternyata infeksi COVID-19 menyebabkan banyak gangguan pada berbagai sistem tubuh, peradangan sistemik, disfungsi berbagai organ tubuh, serta keadaan kritis lainnya [1]. Selama ini kita mengenal efek berat virus COVID-19 yang paling serius berupa kerusakan paru-paru sehingga banyak pasien COVID-19 yang meninggal dunia karena kegagalan nafas yang dialaminya. Namun banyak juga laporan yang menyatakan bahwa COVID-19 menyebabkan kerusakan organ-organ lain seperti jantung [1-4], hati (*liver injury*) [5,6], dan ginjal (*acute kidney injury*, AKI) [7,8] yang dapat memberikan dampak fatal berupa kematian. Dalam salah satu penelitian dilaporkan bahwa 14% (701 dari 5019) pasien COVID-19 mengalami serangan jantung [9].

Selain itu masih jarang diberitakan mengenai hubungan COVID-19 dengan penyakit tromboemboli atau gangguan koagulasi pada pembuluh darah termasuk tromboemboli paru, tromboemboli vena dalam (*deep vein thrombosis*, DVT) atau trombosis vena lainnya (*venous thromboembolism*, VTE). Saat ini sejumlah fasilitas kesehatan di beberapa negara yang merawat pasien COVID-19 sudah mulai melakukan terapi antikoagulan, namun laporan hasil penelitian mengenai sejauh mana efektivitas terapi antikoagulan tersebut masih sangat terbatas. Dalam tulisan ini kami berupaya menyajikan informasi terkait sejauh mana COVID-19 memberikan dampak kerusakan pada pembuluh darah berupa fenomena koagulasi (tromboemboli atau trombosis vena), dan kemungkinan mekanisme terjadinya tromboemboli oleh

Article history

Received: 12 Okt 2020

Accepted: 05 Nov 2020

Published: 30 Des 2020

Access this article



*Corresponding Author: Taofik Rusdiana

Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Kec. Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat, 45363 | Email: t.rusdiana@unpad.ac.id

COVID-19, serta efektivitas terapi antikoagulan pada pasien COVID-19.

Metode Penelitian

Basis Data yang Digunakan

Artikel ini disusun dengan mengkaji hasil-hasil penelitian yang telah dipublikasikan di berbagai jurnal internasional bereputasi, yang diakses dari basis data PubMed, MEDLINE, EBSCO, Google Scholar, dan basis data UpToDate dengan memasukkan kata kunci COVID-19, SARS-CoV-2, *anticoagulant*, dan *thromboembolism* pada basis data daring tersebut. Ditemukan 36 referensi terbaru dari tahun 2020 pada basis data PubMed melalui aplikasi EndNote versi X8 dan kemudian menjadi 22 referensi akhir setelah ditelaah lebih spesifik yaitu hanya yang terkait dengan fenomena tromboemboli pada pasien COVID-19, mekanisme serta parameter biomarker terjadinya tromboemboli dan terapi obat antikoagulan pada pasien COVID-19.

Basis Data Uji Klinik

Untuk mencari data uji klinik terapi antikoagulan pada pasien COVID-19, digunakan basis data ClinicalTrials.gov dengan kata kunci COVID-19 dan *anticoagulant* dengan menggunakan filter "recruiting".

Hasil dan Diskusi

Fakta bahwa COVID-19 Menyebabkan Gangguan Sistem Koagulasi Darah

Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) telah diidentifikasi sebagai patogen yang bertanggung jawab atas sindrom pernafasan akut yang terkait dengan proses inflamasi berat dan pneumonia. Selain itu COVID-19 juga diduga berperan dalam menyebabkan koagulasi darah yang apabila terjadi pada pembuluh darah menuju paru-paru dapat menyebabkan sumbatan, mengganggu proses transportasi oksigen ke paru dan kemudian mengakibatkan emboli paru (*pulmonary embolism*).

Awalnya masih sangat jarang disebut bahwa COVID-19 memiliki keterkaitan dengan ketidaknormalan proses koagulasi darah (kejadian tromboemboli) sampai akhirnya dilaporkan oleh Cui *et al* dalam hasil studinya terhadap pasien COVID-19 di Cina. Dinyatakan bahwa 20 dari 81 (25%) pasien mengalami kejadian tromboemboli vena (*venous thromboembolism*, VTE), bahkan 8 pasien diantaranya meninggal dunia [10]. Studi di Belanda menunjukkan insiden kumulatif kejadian tromboemboli pada pasien COVID-19 mencapai angka 31% dengan

rincian 27% mengalami VTE dan 3,7% lainnya mengalami trombosis arteri [11], namun pada laporan akhir Klok *et al* memberikan laporan bahwa insiden thrombosis pada pasien covid-19 menjadi 41% [12]. Penelitian lain di Wuhan, Cina, yang dilakukan oleh Ren *et al* melaporkan insiden yang sangat tinggi yaitu sekitar 85% pasien (41 dari 48 pasien COVID-19 bergejala berat) mengalami kejadian DVT tungkai bawah berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi kompresi [13]. Belen-Apak menyatakan bahwa patogenesis utama penyakit COVID-19 dimulai dengan keadaan hiperkoagulasi dan *pulmonary intravascular coagulopathy* (PIC) serta menyarankan pemberian terapi antikoagulan secara dini, dan pemberian obat trombolitik yang lebih awal dapat memberikan prognosis yang lebih baik pada pasien tersebut [14]. Studi insidensi tromboemboli pada pasien COVID-19 bergejala berat (pasien ICU) dapat dilihat pada Tabel 1 memiliki rentang 16,7-85% [12,13,15-19].

Parameter laboratorium yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi terjadinya gangguan koagulasi darah pada pasien COVID-19 adalah D-Dimer, fibrin/fibrinogen, *prothombin* time (PT: waktu yang diperlukan bagi darah untuk membeku clot/keeping darah) atau dapat dinyatakan dalam INR (*International Normalized Ratio* : standarisasi internasional untuk hasil pengukuran PT). Pada penelitian terhadap 94 pasien di Cina, Han *et al* (2020) melaporkan bahwa nilai D-dimer, produk degradasi fibrin/fibrinogen (*fibrin degradation product*, FDP), dan fibrinogen (FIB) pada semua kasus SARS-CoV-2 secara substansial lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol orang yang sehat. Selain itu, kadar D-dimer dan FDP pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 yang berat ternyata lebih tinggi dibandingkan pasien dengan infeksi yang lebih ringan. Bila dibandingkan dengan kontrol orang yang sehat, aktivitas waktu protrombin (PT-act) lebih rendah pada pasien SARS-CoV-2. Waktu trombin pada pasien SARS-CoV-2 dengan kondisi kritis juga lebih pendek daripada nilai kelompok kontrol. Hal tersebut menunjukkan bahwa fungsi koagulasi pada pasien dengan SARS-CoV-2 secara signifikan terganggu bila dibandingkan dengan orang sehat, dan pemantauan nilai D-dimer serta FDP dapat membantu untuk mengidentifikasi awal kasus yang berat [20]. Penelitian yang dilakukan oleh Shi *et al* mengungkapkan bahwa berdasarkan hasil meta analisis terhadap 6 studi yang melibatkan 1379 pasien, diketahui bahwa kadar D-dimer pada pasien yang tidak bertahan hidup (*non-survival patients*) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang bertahan hidup (*survival patients*) (SMD = 0,91, CI 95% = 0,79 - 1,03). Dengan demikian, peningkatan kadar D-dimer dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien COVID-19 [21].

Penanda atau marka (*marker*) tambahan sebagai prediktor proses trombotik selama rawat inap antara lain kadar trombosit (*platelet*) $>450 \times 10^9/L$, protein C-reaktif (CRP) $>100 \text{ mg/L}$, dan laju endap darah (LED, *erythrocyte sedimentation rate*, ESR) $>40 \text{ mm/jam}$. Kadar LED, CRP, fibrinogen, ferritin, dan prokalsitonin dilaporkan lebih tinggi pada pasien dengan komplikasi trombotik dibandingkan pada mereka yang tidak mengalaminya [22]. Perbedaan nilai D-Dimer pada pasien covid bergejala berat (VTE/*non-survival*) dan kontrol (non-VTE/*survival*) dari berbagai hasil studi disajikan dalam Tabel 2 [23-27].

Kemungkinan Mekanisme Terjadinya Trombotik oleh COVID-19

Laporan-laporan yang ada saat ini mendukung konsep diatesis protrombotik yang kuat pada COVID-19, yang ditandai dengan hiperkoagulabilitas berat daripada koagulopati konsumtif. Infeksi SARS-CoV-2 dapat mempengaruhi jalur hemostatik melalui mekanisme biologis yang berbeda pada beberapa tingkatan. Pengamatan terbaru berdasarkan hasil otopsi pada pasien COVID-19 mendokumentasikan adanya endotelitis vaskular paru disertai prevalensi tinggi mikrotrombus *in situ* di pembuluh kapiler alveolar yang konsisten dengan mikroangiopati trombotik. Koagulopati COVID-19 secara sugestif digambarkan sebagai badai sempurna dari proses yang digerakkan oleh sistem kekebalan yaitu sitokin, dan koagulasi yang bekerjasama menciptakan diatesis protrombotik. Price *et al* menggambarkan kemungkinan mekanisme terjadinya fenomena bekuan darah akibat serangan virus SARS-CoV-2 ini sebagai berikut: ketika sindrom pernafasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2) menginfeksi sel yang mengekspresikan reseptor permukaan angiotensin-converting enzyme (ACE-2),

replikasi aktif dan pelepasan virus dapat menyebabkan sel inang mengalami pyroptosis (apoptosis pro-inflamasi) dan melepaskan DAMPs (*damage-associated molecular patterns*), mengaktifkan stres oksidatif, dan menghasilkan pelepasan sitokin dan kemokin pro-inflamasi dari sel epitel di dekatnya, sel endotel, dan makrofag alveolar. Protein ini pada gilirannya menarik sel-sel inflamasi ke tempat infeksi, mendorong umpan balik pro-inflamasi. Faktor jaringan, biasanya tersembunyi di subendotelium, diregulasi pada trombosit, leukosit dan sel endotel (EC) selama peradangan, yang mengarah ke aktivasi jalur koagulasi ekstrinsik dan intrinsik untuk membuat trombin. Trombin berikatan dengan reseptor yang mengaktifkan protease (misalnya PAR-1) untuk mendorong pembentukan fibrin dari fibrinogen, aktivasi trombosit dan selanjutnya stabilisasi bekuan, juga menyebarkan peradangan lebih lanjut (Gambar 1) [28]. Dengan demikian deteksi dini DVT pada pasien COVID-19 memungkinkan penatalaksanaan yang lebih tepat, misalnya dengan beralih secara cepat dari trombotik profilaksis standar ke terapi antikoagulan secara definitif pada pasien dengan risiko trombotik yang tinggi [29].

Penelitian baru-baru ini yang dilakukan oleh Aid *et al* mempelajari mekanisme penyakit COVID-19 baik pada hewan percobaan (*Rhesus macaques*) maupun pada manusia yang menunjukkan bahwa COVID-19 menyebabkan inflamasi dan trombotik vaskuler. Dalam penemuan tersebut dilaporkan bahwa SARS-CoV-2 menyebabkan terjadinya peningkatan kadar beberapa komponen komplemen maupun kaskade, diantaranya C1R, C1QC, C3b/C4b reseptor 1 (CR1), C3, faktor koagulasi II, V, IX, dan X. Selain itu juga terdapat gambaran aktivasi trombosit, agregasi, dan adhesi serta didapatkan peningkatan sel megakariosit [30]. Penelitian yang dipublikasikan di *The*

Tabel 1. Insidensi thrombotik (tromboemboli) pada pasien covid-19 yang bergejala berat (Pasien ICU)

Studi	Negara	Jumlah pasien ICU	Jumlah pasien mengalami trombotik (%)	Referensi
Chuo <i>et al</i>	China	81	25	10
Klok <i>et al</i>	Belanda	184	27	11
Klok <i>et al</i> (up date)	Belanda	184	41	12
Ren <i>et al</i>	China	48	85	13
Artifoni <i>et al</i>	Perancis	71	32	15
Litjos <i>et al</i>	Perancis	26	69	16
Lodigiani <i>et al</i>	Italia	48	16,7	17
Maatman <i>et al</i>	USA	109	28	18
Middeldorp <i>et al</i>	Belanda	75	47	19

New England Journal of Medicine melaporkan bahwa infeksi virus COVID-19 dikaitkan dengan perkembangan antibodi antifosfolipid reaktif (antikardiolipin anti-IgA, anti-B2 glikoprotein IgA, dan IgG) yang dapat mempengaruhi hiperkoagulabilitas [31].

Efektivitas Terapi Antikoagulan pada Pasien COVID-19 dengan Gejala Berat

Berbagai bukti yang ada menunjukkan bahwa penyakit COVID-19 yang berat dapat mengalami komplikasi koagulopati berupa koagulasi intravaskular diseminata (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), yang bersifat protrombotik dengan risiko timbulnya tromboemboli vena yang tinggi, dimana penanda D-Dimer dapat dijadikan parameter adanya gangguan koagulasi darah. Berdasarkan hal tersebut maka para ahli memberikan rekomendasi penggunaan antikoagulan, yang mencerminkan pengakuan disregulasi pembekuan pada keadaan tersebut [31,32]. Efektivitas penggunaan terapi heparin (khususnya *low molecular weight heparin*, LMWH) dalam penanganan COVID-19 telah direkomendasikan oleh beberapa konsensus ahli berkenaan dengan risiko kejadian DIC dan tromboemboli vena. Penggunaan terapi profilaksis dengan enoxaparin atau heparin pada kasus COVID-19 yang lebih berat, atau pada pasien dengan kadar D-dimer lebih dari enam kali lipat di atas kadar normal, terbukti dapat menurunkan angka kematian. Berdasarkan pedoman versi terbaru yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan Iran, antikoagulan diberikan kepada pasien COVID-19 dengan kondisi sebagai berikut: Semua pasien yang dirawat di rumah sakit dengan diagnosis COVID-19, diberikan terapi profilaksis dengan enoxaparin 40 mg setiap hari secara subkutan atau heparin 5000 unit secara subkutan dua kali sehari atau tiga kali sehari. Pada pasien yang tidak

dapat menggunakan antikoagulan (karena kontraindikasi absolut seperti *intracranial hemorrhage*, dan penyakit liver tahap akhir) dianjurkan menggunakan metode profilaksis mekanis seperti metode *compressive stocking*. Namun demikian, efektivitas penggunaan terapi antikoagulan ini masih harus divalidasi [33].

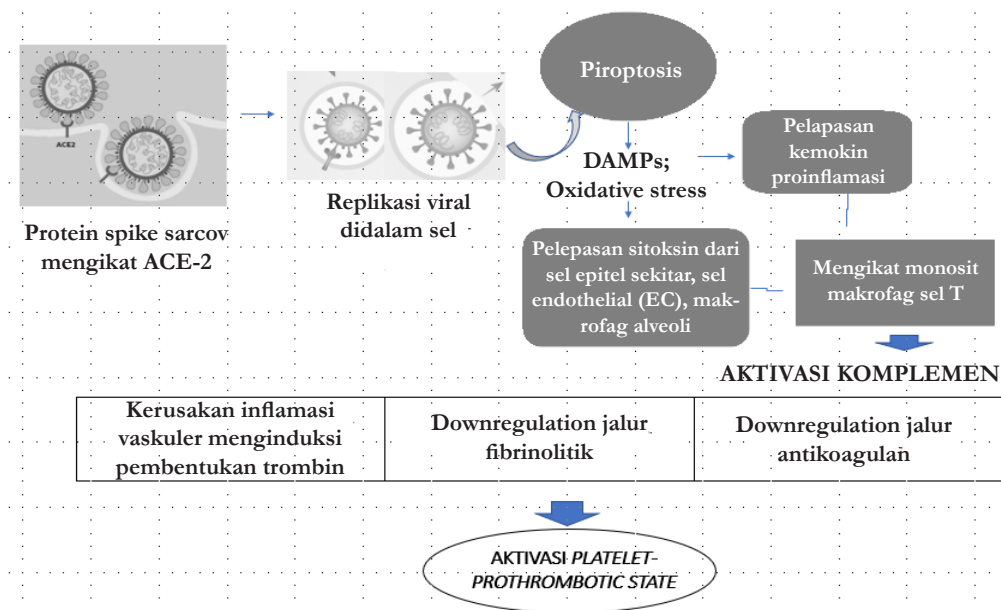
Sebuah studi observasi *single-center* yang melibatkan 2.773 pasien COVID-19 di Rumah Sakit *Mount Sinai* di Amerika telah melaporkan bahwa dari 786 pasien yang menerima terapi antikoagulan (dosis profilaksis, LMWH), angka kematian di rumah sakit sebesar 22,5%, dengan rata-rata kelangsungan hidup 21 hari, dibandingkan dengan 22,8% dan kelangsungan hidup rata-rata 14 hari pada pasien yang tidak menerima terapi antikoagulan [34]. Di antara 395 pasien sakit kritis yang ditangani dengan ventilasi mekanik, angka mortalitas di rumah sakit mencapai 29,1% pada pasien yang menerima terapi antikoagulan dan 62,7% pada pasien yang tidak menerima terapi antikoagulan. Tidak terdapat perbedaan signifikan (3,0% dan 1,9% pada kelompok dengan dan tanpa terapi antikoagulan) berkaitan dengan kejadian komplikasi perdarahan (*intracranial hemorrhage*, *peptic ulcer*, *hematuria*, *ocular hemorrhage*, *gastric hemorrhage*, *melen*, *hematemesis*). Dalam model *multivariate proportional hazards*, durasi pengobatan antikoagulan yang lebih lama diasosiasikan dengan penurunan risiko kematian [34].

European Society of Cardiology (ESC) baru-baru ini juga menyusun algoritma penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19. Untuk pasien dengan risiko tinggi trombosis, yang didefinisikan sebagai pasien dengan dispnea, frekuensi pernafasan >24 kali per menit, saturasi oksigen <90%, peningkatan protein C-reaktif (CRP), peningkatan kadar D-dimer, dan peningkatan kadar fibrinogen, maka strategi pemberian antikoagulan harus dipertimbangkan. Pada

Tabel 2. IPerbandingan parameter utama D-Dimer pada pasien covid-19 yang mengalami *thrombosis* (VTE/non survival) dan non-VTE (survial)

Studi	Nilai D-Dimer pada pasien covid-19 (mg/L)		p-value	referensi
	VTE (Non survival)	non VTE (survival)		
Han et al	10,36±2,31	0,26±0,18	<0,001	20
Shi et al	4,11±1,32	0,72±0,34	<0,001	21
Cheng et al	5,3 [1,3–21,0]	0,6 [0,3–1,1]	<0,001	22
Sakka et al	5,97±2,21	0,72±0,12	<0,001	23
Tang et al	2,12 (0,77-5,27)	0,61 (0,35-1,29)	<0,001	24
Wu et al	3,95 (1,15 to 10,96)	0,49 (0,31 to 1,18)	<0,001	25
Zhang et al	≥2,0	< 2,0	NA	26

Keterangan: VTE/Non-survival adalah pasien covid-19 bergejala berat dengan insiden trombosis dan/ mengalami kematian; non-VTE (survival) adalah pasien covid-19 bergejala ringan,tanpa trombosis dan sembuh.



Gambar 1. Alur mekanisme kemungkinan terjadinya keadaan trombotis akibat virus sarcov-2 (dimodifikasi dari Price *et al* [28])

pasien yang menjalani perawatan di ruang ICU, protokol pemberian drip heparin secara parenteral harus segera dimulai dengan target waktu parsial tromboplastin aktif (*activated partial thromboplastin time*, aPPT) 60-85 detik. Untuk pasien non-ICU, direkomendasikan pemberian enoxaparin subkutan 1 mg/kg berat badan dengan protokol yang sama seperti pasien di ICU. Selain itu, direkomendasikan pula penggunaan modalitas ultrasonografi (USG) *bed side* untuk penilaian trombotis vena dalam. Jika didapatkan hasil positif, terapi antikoagulan harus dilanjutkan, sedangkan jika negatif, dianjurkan untuk dilanjutkan dengan pemberian enoxaparin 40 mg, subkutan, dua kali sehari [31].

Untuk membuktikan secara *evidenced based* maka penggunaan obat antikoagulan harus didasarkan pada hasil uji klinik fase 3. Beberapa obat antikoagulan yang berpotensi untuk dilakukan pengujian uji klinik tersebut diantaranya adalah heparin (*low molecular weight heparin*, LMWH), enoxaparin, tinzaparin, dalteparin, fondaparinux, argatroban, apixaban, dan rivaroxaban. Hingga saat ini, data uji klinik obat antikoagulan di seluruh dunia yang terdaftar di laman <https://clinicaltrials.gov/> berjumlah 42 studi dengan status *recruiting* dan sudah mulai berjalan. Sebagai contoh pelaksanaan uji klinik terhadap 186 partisipan yang disponsori *Weill Medical College of Cornell University* dengan nama proyek "IMPACT TRIAL" yang bertujuan untuk menentukan apakah pemberian obat antikoagulan dosis terapeutik pada kelompok eksperimen (subkutan, sehari dua kali 1 mg/kg) dapat memperbaiki angka mortalitas 30 hari pada partisipan dengan COVID-19 dibandingkan

dengan pasien yang menerima profilaksis dosis *intermediate* pada kelompok control (subkutan, 0,5 mg/kg, sehari dua kali atau sehari sekali tergantung angka klirens kreatinin). Diperkirakan data primer hasil uji klinik ini akan diperoleh sekitar bulan Desember 2020 dan secara keseluruhan uji klinik ini akan selesai pada bulan Juni 2021 [35]. Di Indonesia sendiri hingga saat ini belum ada satu pun uji klinik penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 yang terdaftar di *ClinicalTrials.gov* tersebut, meskipun tidak menutup kemungkinan terapi antikoagulan ini sudah dilakukan di beberapa rumah sakit.

Kesimpulan

Berdasarkan fakta bahwa pasien COVID-19 mengalami kejadian trombotis yang ditunjukkan oleh perubahan berbagai parameter biokimia pembekuan darah seperti D-Dimer, waktu protrombin, dan peningkatan kadar berbagai faktor pembekuan darah dan lain-lain, maka obat-obatan antikoagulan dapat diberikan untuk tujuan profilaksis, *intermediate* ataupun terapi definitif jangka panjang. Beberapa hasil penelitian telah menunjukkan efektivitas penggunaan antikoagulan terhadap prognosis awal. Namun demikian untuk membuktikan lebih lanjut efektivitas terapi antikoagulan kita harus menunggu pembuktian hasil uji klinik fase 3 di berbagai pusat studi.

Referensi

- [1]. Long, B, Brady, WJ, Koyfman, A, and Gottlieb, M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1504-07. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>.
- [2]. Bansal, M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):247-50. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>.
- [3]. He, XW, et al. [Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020;48(6):456-60. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137>.
- [4]. Tam, CF, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(4):e006631. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.120.006631>.
- [5]. Lee, IC, Huo, TI, and Huang, YH. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(6):521-23. <https://doi.org/10.1097/jcma.0000000000000319>.
- [6]. Garrido, I, Liberal, R, and Macedo, G. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(2):267-75. <https://doi.org/10.1111/apt.15813>.
- [7]. Adapa, S, et al. COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. *J Clin Med Res.* 2020;12(6):352-61. <https://doi.org/10.14740/jocmr4200>.
- [8]. Gabarre, P, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1339-48. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>.
- [9]. Hayek, SS, et al. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study. *BMJ.* 2020;371:m3513. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3513>.
- [10]. Cui, S, Chen, S, Li, X, Liu, S, and Wang, F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2020;18(6):1421-24. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
- [11]. Klok, FA, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research.* 2020;191:145-47. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
- [12]. Klok, FA, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
- [13]. Ren, B, et al. Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients With Severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation.* 2020;142(2):181-83. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047407>.
- [14]. Belen-Apak, FB and Sarialioglu, F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):278-80. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02129-0>.
- [15]. Artifoni, M, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):211-16. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02146-z>.
- [16]. Ullrich, J-F, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2020;18(7):1743-46. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>.
- [17]. Lodigiani, C, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
- [18]. Maatman, TK, et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):e783-e90. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004466>.
- [19]. Middeldorp, S, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(8):1995-2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.
- [20]. Han, H, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-20. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2020-0188>.
- [21]. Shi, L, Wang, Y, Wang, YD, Duan, GC, and Yang, HY. D-dimer is associated with the risk of mortality in Coronavirus Disease 2019 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(16):8576-79. https://doi.org/10.26355/eurrev_202008_22655.
- [22]. Al-Samkari, H, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>.
- [23]. Cheng, A, et al. Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients. *International journal of antimicrobial agents.* 2020;56(3):106110-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106110>.
- [24]. Sakka, M, et al. Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and pooled analysis. *Journal de medecine vasculaire.* 2020;45(5):268-74. <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2020.05.003>.
- [25]. Tang, N, Li, D, Wang, X, and Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2020;18(4):844-47. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- [26]. Wu, C, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine.* 2020;180(7):934-43. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- [27]. Zhang, L, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2020;18(6):1324-29. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>.
- [28]. Price, LC, McCabe, C, Garfield, B, and Wort, SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *The European respiratory journal.* 2020;56(1):2001608. <https://doi.org/10.1183/13993003.01608-2020>.
- [29]. Pizzolo, F, et al. Deep vein thrombosis in SARS-CoV-2 pneumonia-affected patients within standard care units: Exploring a submerged portion of the iceberg. *Thrombosis Research.* 2020;194:216-19. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.008>.
- [30]. Aid, M, et al. Vascular Disease and Thrombosis in SARS-CoV-2 Infected Rhesus Macaques. *Cell.* 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.005>.
- [31]. Rico-Mesa, JS, et al. The Role of Anticoagulation in COVID-19-Induced Hypercoagulability. *Current cardiology reports.* 2020;22(7):53-53. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01328-8>.
- [32]. Kollias, A, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-47. <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>.
- [33]. Tang, N, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-99. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
- [34]. Paranjpe, I, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):122-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>.

- [35]. DeSancho, MT. Anticoagulation in Critically Ill Patients With COVID-19 (The IMPACT Trial) (IMPACT). 2020 [cited 2020 october 10]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04406389>.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)