

HIPERKOAGULOPATI PADA COVID-19

Hari Nandi Pinto^{1*}, Dewi Wahyu Fitriana², Dessy Mizarti³

^{1,2,3}Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Universitas Andalas,
RSUP Dr. M. Djamil, Padang

Email Korespondensi: muhammadharipinto@gmail.com^{1}

Submitted: 20-12-2021, Reviewer: 28-12-2021, Accepted: 05-01-2022

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), originally named 2019-nCoV, is the first disease to be discovered in Wuhan, China. This disease is found as an outbreak of respiratory tract infection of unknown cause which may be caused by the SARS-CoV-2 virus or COVID-19. Symptoms of COVID-19 can include complaints of breathing, shortness of breath, coughing and fever. Hospitalized COVID-19 patients with severe symptoms are at risk for venous thromboembolism. Thromboembolic complications are an important problem in patients infected with COVID-19. In COVID-19 patients, laboratory abnormalities are found, including thrombocytopenia, increased D-dimers, prolonged prothrombin time, and disseminated intravascular coagulation. The data show that coagulation disorders, especially an increase in D-dimers and fibrinogen-degradation product (FDP), were found to be very high in pneumonia patients who died from COVID-19 infection. Inflammatory reactions occur in all organs of the body, damage to the microvascular system, causing abnormalities in the coagulation system manifested by vasculitis of small vessels and extensive micro thrombosis. The most common parameters of abnormal coagulopathy in patients with COVID-19 infection are increased concentrations of D-dimer and FDP in severe infection. DIC is a syndrome characterized by intravascular coagulation due to local damage that exacerbates coagulopathy and results in multi-organ failure. Research reports that the use of Arixta (Fondaparinux) as anticoagulant therapy in severely infected COVID-19 patients with coagulopathy has been shown to be effective and safe and there were no bleeding complications.

Keywords: COVID-19, Inflammation, Coagulopathy

ABSTRAK

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), awalnya bernama 2019-nCoV, merupakan penyakit pertama yang ditemukan di Wuhan, China. Penyakit ini ditemukan sebagai wabah infeksi saluran pernafasan yang tidak diketahui penyebabnya yang mungkin disebabkan oleh Virus SARS-CoV-2 atau COVID-19. Gejala COVID-19 bisa berupa keluhan pernapasan, sesak napas, batuk, dan demam. Pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan gejala parah berisiko mengalami tromboemboli vena. Komplikasi tromboemboli merupakan masalah penting pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Pada pasien COVID-19, ditemukan kelainan laboratorium, termasuk trombositopenia, peningkatan D-dimer, waktu protrombin memanjang, dan koagulasi intravaskular diseminata. Data menunjukkan bahwa gangguan koagulasi, terutama peningkatan D-dimer dan fibrinogen-degradation product (FDP) ditemukan sangat tinggi pada pasien pneumonia yang meninggal akibat infeksi COVID-19. Reaksi inflamasi terjadi di semua organ tubuh, kerusakan pada sistem mikrovaskuler, menyebabkan kelainan pada sistem koagulasi yang dimanifestasikan oleh vasculitis pembuluh kecil dan trombosis mikro yang luas. Parameter koagulopati abnormal yang paling umum pada pasien dengan infeksi COVID-19 adalah peningkatan konsentrasi D-dimer dan FDP pada infeksi berat. DIC adalah sindrom yang ditandai dengan koagulasi intravaskular akibat kerusakan lokal yang memperburuk koagulopati dan menyebabkan kegagalan multi organ. Penelitian melaporkan bahwa penggunaan Arixta (Fondaparinux) sebagai terapi antikoagulan pada pasien yang terinfeksi COVID-19 berat dengan koagulopati telah terbukti efektif dan aman dan ada tidak ada komplikasi perdarahan.

Kata kunci: COVID-19, Inflamasi, Koagulopati

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), awalnya bernama 2019-nCoV, merupakan penyakit pertama yang ditemukan di Wuhan, China. Penyakit ini ditemukan sebagai wabah infeksi saluran pernafasan yang tidak diketahui penyebabnya. Tanggal 11 Maret 2020 WHO menyatakan kegawat daruratan kesehatan dunia, dan penyakit tersebut meningkat pesat sebagai pandemi di seluruh dunia pada 11 Maret 2020 (Burhan, 2020). Infeksi COVID-19 dapat berkembang menjadi infeksi saluran pernapasan berat yang ditandai dengan demam yang resisten terhadap pengobatan, cedera paru akut dengan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), syok, dan disfungsi organ hingga menyebabkan kematian. Sebagian besar pasien dengan infeksi COVID-19 berat akan sering mengalami gangguan koagulasi yang menyerupai koagulopati sistemik karena adanya infeksi berat, seperti koagulasi intravaskular diseminata (DIC) atau mikroangiopati trombotik, tetapi COVID-19 memiliki karakteristik yang berbeda. Koagulopati pada pasien COVID-19 meningkatkan risiko kematian (Iba et al., 2020).

COVID-19 yang mempunyai komplikasi trombotik menjadi masalah yang sangat penting. Awal pandemi COVID-19 terlihat bahwa pasien yang terinfeksi umumnya mengalami trombositopenia (36,2%) dan peningkatan *D-dimer* (46,4%), Pasien dengan penyakit COVID-19 berat akan mempunyai nilai *D-dimer* yang lebih tinggi dan trombositopenia (57,7%). Data ini menunjukkan bahwa pasien yang terinfeksi Covid-19 berisiko mengembangkan koagulasi intravaskular diseminata (DIC). Peningkatan kadar *D-dimer* dan fibrin, serta waktu protrombin yang berkepanjangan dikaitkan dengan prognosis yang buruk (Giannis et al., 2020).

Low Molecular-Weight Heparin (LMWH) adalah antikoagulan yang paling sering digunakan di rumah sakit untuk mencegah DIC dan VTE pada pasien dan memiliki efek anti-inflamasi. Dosis

profilaksis LMWH merupakan jenis heparin yang paling banyak digunakan, komplikasi perdarahan jarang terjadi dan umumnya ringan, dan tidak diketahui apakah dosis yang lebih tinggi akan lebih baik. Penggunaan terapi antikoagulan menunjukkan angka kematian yang lebih rendah pada pasien dengan skor koagulopati yang mengindikasikan sepsis, angka kematian yang lebih rendah juga ditemukan (Giannis et al., 2020). Peningkatan *D-dimer* (di atas 1 µg / mL) merupakan faktor risiko tinggi kematian. Sehingga ini merupakan alasan penggunaan antikoagulasi pada COVID-19 (Parker et al., 2020).

Manifestasi klinis utama yang ditemukan adalah gejala infeksi saluran pernapasan atas yang berkembang pesat menjadi pneumonia dan sekitar 20% hingga 30% harus dirawat di ICU. Pasien di atas 65 tahun, angka kematian lebih dari 50% dari pasien yang dirawat atau pasien yang dirawat di ICU, 11,4% berkembang menjadi DIC. (Miesbach & Makris, 2020) Gejala COVID-19 bisa berupa keluhan berupa sesak napas, batuk, dan demam. Pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan gejala berat berisiko mengalami tromboemboli vena, merupakan masalah penting pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Pasien COVID-19, ditemukan kelainan laboratorium, antara lain trombositopenia, peningkatan *D-dimer*, waktu protrombin berkepanjangan, dan koagulasi intravaskular diseminata (Giannis et al., 2020). Pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan koagulopati, biasanya ditemukan peningkatan konsentrasi *D-dimer*, sedikit penurunan jumlah trombosit, dan waktu protrombin yang berkepanjangan. (Burhan, 2020) Tromboemboli pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 sangat bermakna.

Pasien pneumonia yang meninggal akibat infeksi COVID-19 ditemukan adanya gangguan koagulasi, terutama peningkatan *D-dimer* dan *Fibrinogen-Degradation Product* (FDP) ditemukan sangat tinggi. Penyakit paru berupa emboli

terjadi 30% pasien yang terinfeksi COVID-19 dan pada awalnya datang dengan pneumonia dan insufisiensi pernapasan sehingga mengalami perkembangan menjadi sistemik sehingga mengakibatkan disfungsi multi organ.(Burhan, 2020).

METODE PELAKSANAAN

Tulisan ini dibuat dengan metode studi literatur yang dilaksanakan pada bulan Juli 2020. Tujuan dari penulisan ini adalah untuk membahas mengetahui pathogenesis koagulopati dan trombosis pada COVID-19, profil hematologi dan koagulasi pada COVID-19, Diagnosis gangguan koagulasi, dan penatalaksanaan hiperkoagulopati

HASIL DAN PEMBAHASAN

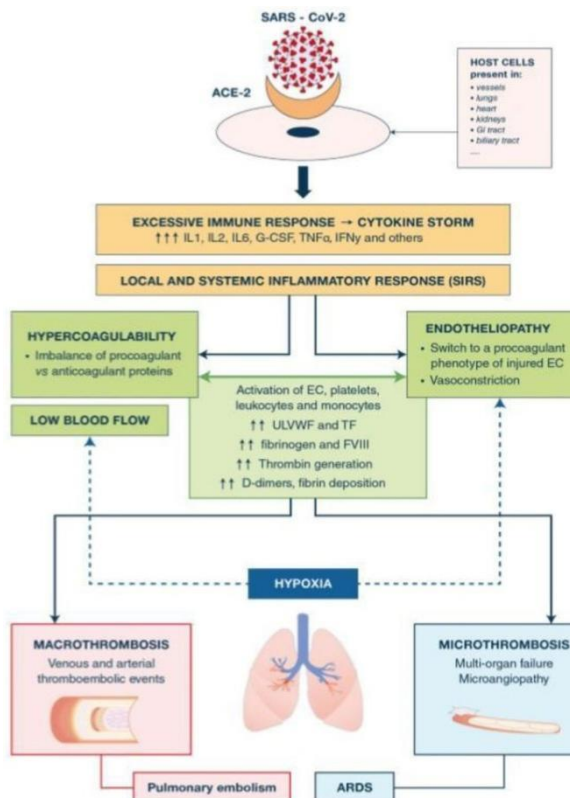
Patogenesis Koagulopati dan Thrombosis pada COVID-19

Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) terdapat sel epitel alveolus paru-paru, pada sel alveolus tipe 2. ACE 2 juga ditemukan pada jantung, endotel pembuluh darah, ginjal, dan saluran gastrointestinal sehingga dapat terjadi manifestasi multi organ pada infeksi COVID 19 (Zhou F et al., 2020) SARS-COV2 mempunyai 4 genom corono virus yaitu protein utama, yaitu *spike* (S), *nucleocapsid* (N), *membrane* (M), dan *envelope* (E). Infeksi dapat terjadi ketika protein S berikatan dengan reseptor ACE2. (Nile SH et al., 2020) Agregasi dari SARS COV 2 dapat menyebabkan terjadinya gangguan pada sel epitel dan endotel alveolus, dan dengan adanya infiltrasi sel-sel inflamasi sehingga melepaskan mediator-mediator inflamasi berupa sitokin-sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, dan TNF α dan lainnya).(Joly BS et al., 2020) Pasien COVID-19 berat dapat mengakibatkan terjadi respon imun yang berlebihan sehingga menyebabkan terjadinya badai-badai sitokin sehingga mengakibatkan terjadinya *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS). Respon inflamasi yang berlebihan juga dapat menyebabkan suatu keadaan tromboemboli vena (misalnya thrombosis

vena dalam dan emboli paru) atau tromboemboli arteri (stroke). Mikrotrombosis memiliki peranan dalam hiperkoagulasi yang meningkatkan resiko terjadinya makrotrombosis dan mikrotrombosis sistemik. Manifestasinya dapat berupa pada proses terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ. (Joly BS et al., 2020) Skema patogenesis koagulopati dan thrombosis COVID-19 dapat dilihat pada Gambar 1.

Vasokonstriksi dapat disebabkan karena adanya Hipoksia yang terjadi pada COVID-19 yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan endotel (Joly BS et al., 2020). kerusakan endotel dapat memicu terjadinya pelepasan *Ultralarge Willebrand Factor* (ULVWF) yang mempunyai peranan dalam proses hemostasis, sedangkan ULVWF berperan sebagai terjadinya agregasi trombosit dalam mikrovaskuler yang sehingga terbentuknya mikrotrombus. (Joly BS et al., 2020) Endotel yang teraktivasi, bersama dengan *Tissue Factor* (TF) dan formasi *Neutrophil Extracellular Traps* disebabkan karena adanya Monosit, neutrofil, trombosit, dan mikropartikel dalam sirkulasi akan menempel sehingga akan menginisiasi kaskade koagulasi, akibatnya menghasilkan thrombin dalam jumlah banyak sehingga terjadinya hiperkoagulasi (Joly BS et al., 2020).

Pemahaman tentang trombois yang terdiri dari kerusakan endotel, stasis aliran darah, dan hiperkoagulasi. Trombosis dan tromboemboli yang terjadi pada COVID-19 sesuai mengikuti kriteria konsep *Trias Virchow* (Joly BS et al., 2020). kerusakan endotel pada SARS-CoV-2. terjadi karena adanya respon imun yang berlebihan sehingga mengeluarkan badai sitokin sehingga menimbulkan respon inflamasi lokal dan sistemik dan terjadinya suatu keadaan hiperkoagulasi dan endotelopati, sehingga terjadinya makrotrombus atau mikrotrombus sistemik (Joly BS et al., 2020).



Gambar 1. Patogenesis koagulopati dan thrombosis pada COVID-19

COVID-19 dapat terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu adanya invasi langsung dari SARS-CoV-2 ke dalam sel endotel sehingga menyebabkan kerusakan sel dan sebagai akibat adanya respon inflamasi yang berlebihan sehingga melepaskan mediator-mediator inflamasi berupa sitokin-sitokin proinflamasi. (Kollias A et al., 2020). Stasis aliran darah juga dapat terjadi pada pasien yang imobilisasi dirawat dirumah sakit. (Zhou F et al., 2020). Faktor-faktor protrombotik seperti peningkatan ULVWF, faktor VIII, fibrinogen, NETs, dan mikropartikel trombotik dapat memperberat hiperkoagulasi (Panigada M et al., 2020)

ARDS dan gagal nafas progresif merupakan menjadi penyebab utama kematian pada COVID-19. ARDS dan gagal nafas pada COVID-19 mekanismenya tidak hanya disebabkan oleh faktor inflamasi, tapi dapat juga disebabkan oleh adanya Mikrotrombosis yang dapat meningkatkan suatu keadaan prokoagulan (Connors JM & Levy, 2020). Aktivasi dari rekrutmen sel mononuklir dan neutrofil

dapat menyebabkan bertambahnya kerusakan jaringan paru dan endotel vascular sehingga menimbulkan keadaan hipoksia. (Joly BS et al., 2020; Connors JM & Levy, 2020)

Profil Hematologi dan Koagulasi pada COVID-19

Keadaan limfopenia sering ditemukan pada kasus klinis berat sehingga berpengaruh pada peningkatan rasio neutrofil limfosit yang berguna untuk menentukan prognostik pada kasus COVID-19. *C-Reactive Protein* (CRP), *Lactate Dehydrogenase* (LDH), dan IL-6, prokalsitonin dan ferritin merupakan parameter inflamasi yang meningkat pada COVID-19 klinis berat. (Terpos E et al., 2020). Peningkatan konsentrasi *D-dimer*, pemanjangan *Prothrombin Time* (PT) atau *Activated Partial Thrombolastintime* (aPTT), peningkatan fibrinogen, dan trombositopenia ini merupakan suatu parameter yang terjadi pada gangguan koagulasi (Terpos E et al., 2020).

D-dimer terjadi akibat adanya degradasi fibrin selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Peningkatan dari *D-dimer* dapat dipakai sebagai penanda kecurigaan pada terjadinya trombosis, selain itu peningkatan *D-dimer* dapat terjadi dalam keadaan trombosis vena dalam, kehamilan, inflamasi, kanker, penyakit liverkronis, trauma, pembedahan emboli paru, trombosis arteri, DIC, dan vaskulitis. (Yao Y et al., 2020 Pada kasus ARDS, kebutuhan perawatan di ICU, dan kematian sering menunjukkan peningkatan dari *D-dimer* pada pasien COVID-19 (Kollias A et al., 2020). Peningkatan *D-dimer* > 1,0µ/ml, dapat dipakai sebagai predictor terkuat terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19. (Zhou F et al., 2020) Adapun peneliti dari Cui et al, menunjukkan bahwa peningataan *D-dimer* > 1,5µl/ml dapat dijadikan sebagai predictor tromboemboli vena pada pasien COVID-19 dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 88,5%.

Pemanjangan PT >3 detik atau aPTT >5 detik dapat digunakan sebagai penanda koagulopati dan prediktor komplikasi trombotik pada pasien COVID-19. (Klok FA et al., 2020). Pada kasus yang berat dapat terjadi penurunan kadar fibrinogen yang berkorelasi dengan proses inflamasi dan kadar IL-6 sebagai akibat adanya perburukan koagulopati pada COVID-19. berat (Khizroeva JH et al., 2020)

Trombositopenia pada COVID-19 dapat terjadi akibat peningkatan badai sitokin yang menyebabkan penghancuran sel progenitor sumsum tulang, peningkatan auto antibodi dan kompleks imun yang menyebabkan destruksi trombosit, dan lesi di paru yang menyebabkan agregasi trombosit sehingga konsumsi trombosit inhibisi hematopoiesis yang secara langsung disebabkan oleh infeksi virus pada sumsum tulang akan menimbulkan berkurangnya trombosit dalam sirkulasi. (Xu P et al., 2020). Penelitian oleh Yang et al. terhadap 1476 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa 306 pasien (20.7%) mengalami trombositopenia. Tingkat mortalitas rumah sakit pada kelompok trombosit 0-50.000/ μ l, 50.000-100.000/ μ l, 100.000-150.000/ μ l, dan >150.000/ μ l secara berturut-turut 92.1%, 61.2%, 17.5%, dan 4.7% jadi semakin rendah jumlah trombosit, maka tingkat mortalitas semakin tinggi ini menunjukkan Trombositopenia berhubungan dengan mortalitas pada pasien COVID-19. (Yang x et al., 2020)

Pasien COVID-19 berat mempunyai abnormalitas yang dapat menyerupai DIC. Sesuai penelitian oleh Tang et al., terhadap 183 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa 15 (71.4%) dari 21 pasien COVID-19 yang meninggal memenuhi kriteria DIC berdasarkan sistem skoring DIC (skor \geq 5). criteria yang digunakan berdasarkan *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) yang terdiri dari trombositopenia, peningkatan *D-dimer*, pemanjangan PT, dan penurunan fibrinogen. (Tang N et al., 2020). Adapun beberapa penelitian menunjukkan perbedaan seperti penelitian yang dilakukan oleh

Fogarty et al., terhadap 83 pasien COVID-19 yang tidak menemukan DIC pada pasien dan tidak menemukan penurunan trombosit dan fibrinogena walaupun terjadinya peningkatan *D-dimer* yang bermakna. Peningkatan fibrinogen pada penelitian ini, seiring dengan peningkatan CRP yang signifikan, dianggap sebagai respon normal pada fase akut infeksi. (Forgarty H et al., 2020)

Diagnosis Gangguan Koagulasi

International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) merekomendasikan pedoman untuk pengelolaan koagulopati pada infeksi COVID-19. (Becker, 2020). Pada semua pasien dengan infeksi COVID-19 Interpretasi tingkat *D-dimer* Berdasarkan ISTH merekomendasikan pemeriksaan *D-dimer*, massa protrombin (waktu protrombin / PT) dan jumlah trombosit. Tetapi pada kondisi tertentu harus dilakukan dengan hati-hati pada pasien usia lanjut dan jika ada penyakit penyerta (seperti gangguan hati, pasien dengan penyakit kardiovaskular) yang dapat menimbulkan meningkatkan kadar *D-dimer* meskipun tidak ada infeksi. (Burhan, 2020)

Pasien COVID 19 klinis berat dapat terjadinya resiko perburukan dari koagulopati sehingga menjadi *Disseminated Intravascular Coagulation*. Sindrom ini ditandai dengan koagulasi intravaskular akibat kerusakan lokal yang memperburuk koagulopati dan menyebabkan kegagalan multi organ (MOF). Penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Tang et al dari 183 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa DIC terjadi pada 74,1% orang yang meninggal dan 0,6% yang selamat. Saat ini, kriteria diagnostik *Scientific* DIC menurut ISTH. Parameter diagnostik DIC meliputi PT, PLT, fibrinogen, dan DD. Skor \geq 5 dapat didiagnosis sebagai DIC dan <5 didiagnosis sebagai DIC terbuka seperti non-terbuka, perlu dievaluasi setiap hari. (Song et al., 2020)

Tabel 1. Kriteria DIC berdasarkan *The International Society of Thrombosis Hoemostasis* (ISTH)

Kategori	Skor	Nilai
Jumlah trombosit (mm^3)	2	<50.000
	1	$\geq 50.000, <100.000$
D-dimer/FDP	3	Meningkat tinggi
	2	Meningkat sedang
Pemanjangan PT	2	≥ 6 detik
	1	≥ 3 detik, <6 detik
Fibrinogen (g/mL)	1	<100
Total skor	≥ 5	Overt DIC
	<5	Non-overt DIC

Manajemen Antikoagulan

Carfora dkk, merekomendasikan algoritma untuk manajemen antikoagulasi pada pasien dengan infeksi COVID-19.

1. Dalam kasus ringan, evaluasi didasarkan pada skor Padua atau Caprini jika skor Padua ≥ 4 dan / atau skor Caprini ≥ 10 , antikoagulan LMWH (4000 IU q24 jam) harus dimulai jika tidak ada kontraindikasi.
2. Dalam kasus derajat sedang, LMWH (4000-6000 IU q24h) harus diberikan, berdasarkan skor penilaian risiko VTE dan tidak adanya kontraindikasi.
3. Dalam kasus yang parah atau kritis: menggunakan skor ISTH-DIC; dalam kasus skor ISTH-DIC <5, LMWH (4000-6000 IU q24h) harus diberikan, jika tidak ada kontraindikasi; bila skor ISTH-DIC ≥ 5 , sebaiknya gunakan LMWH dosis penuh (100 IU / Kg q 12j) bila tidak ada kontraindikasi.(Carfora et al., 2020)

Dalam penelitian retrospektif terhadap 449 pasien COVID-19 berat di China, 99 di antaranya diberikan heparin terutama heparin berat molekul rendah (LMWH) selama 7 hari, tidak ada perbedaan bermakna pada mortalitas mortalitas 28 hari ditemukan antara pengguna heparin dan bukan pengguna heparin.(Atallah et al., 2020)

LMWH atau fondaparinux direkomendasikan sebagai tromboprolifaksis oleh *American Society of Hematology*. pertimbangan penyesuaian

dosis untuk pasien obesitas diperlukan. Jika LMWH tidak tersedia, alternatif lain dapat digunakan fondaparinux, tetapi apakah obat ini memiliki bukti manfaat anti-inflamasi dari heparin masih belum jelas. Pasien dengan infeksi COVID-19 yang parah mungkin memerlukan dosis tromboprolifaksis yang lebih tinggi dari biasanya. Studi lebih lanjut dilakukan di beberapa pusat multi. (Levi et al., 2020)

Fondaparinux adalah molekul sintetis yang direkomendasikan sebagai LMWH dalam pedoman profilaksis dan pengobatan trombotik vena dalam dan emboli paru. Penggunaan Fondaparinux terakhir kali dipertimbangkan karena waktu paruhnya yang lama. LMWH atau Fondaparinux direkomendasikan untuk tromboprolifaksis atau pengobatan pasien COVID-19 dengan trombotik vena dalam. (Marongiu & Barcellona, 2020). Hasil studi retrospektif yang dilakukan di Universitas Campania, Italia, penggunaan fondaparinux 2,5 mg / hari efektif pada pasien yang terinfeksi COVID-19 yang dirawat. Diperlukan studi prospektif lebih lanjut.(Russo et al., 2020)

SIMPULAN

COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV 2 yang dapat mengalami koagulopati yang berhubungan dengan peningkatan mortalitas. Infeksi COVID-19 dapat memicu terjadinya badai sitokin dan hiperinflamasi sistemik yang mengakibatkan hiperkoagulasi. Keadaan hiperkoagulasi pada COVID-19 dapat menyebabkan resiko terjadinya trombotik vena dan tromboemboli, terutama tromboemboli vena. Peningkatan *D-dimer* merupakan penanda koagulopati yang berhubungan dengan keparahan penyakit. Pemantauan penanda koagulasi berkala yang meliputi *D-dimer*, PT, trombosit, dan fibrinogen perlu dilakukan pada pasien COVID-19 yang rawat inap. Pedoman terkini merekomendasikan pemberian antikoagulan profilaksis untuk mencegah tromboemboli pada semua pasien COVID-

19 yang rawat inap, kecuali dikontraindikasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother* [Internet]. 2020 Jul 1;6(4):260–1
- Burhan E, Prasenohadi P, Rogayah R, Isbaniyah F, Reisa T, Dharmawan I. Clinical Progression of COVID-19 Patient with Extended Incubation Period, Delayed RT-PCR Time-to-positivity, and Potential Role of Chest CT-scan. *Acta Med Indones*. 2020;52(1):80–3.
- Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG, Mottola FF, et al. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(3):642–8.
- Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1559–61.
- Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1044–9.
- Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020;127(April):104362.
- Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2103–9.
- Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1603–6.
- Khizroeva JK, Makatsariya AD, Bitsadze VO, Tretyakova M V., Slukhanchuk E V., Elalamy I, et al. Laboratory monitoring of COVID-19 patients and importance of coagulopathy markers. *Obstet Gynecol Reprod*. 2020;14(2):132–47.
- Rosen RJ. Thrombotic complications in critically ill patients with COVID 19. *Thromb Res*. 2020;191(January):56.
- 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(5):846–7.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–40.
- Patell R, Khan AM, Bogue T, Merrill M, Koshy A, Bindal P, et al. Heparin induced thrombocytopenia antibodies in Covid-19. *Am J Hematol*. 2020;95(10):E295–6.
- Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb*. 2020;26.
- Nilea SH, Nilea A, Qiua J, Lib L, Jiach X, Kaia G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;54(January):66–70.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*.
- Riveros D, Maymó D, Laviano J, et al. Coagulopathy and COVID-19. Recommendations for a changing reality. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(5):505-511.
- Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, Mangiacapra S, Cavalli A,

- Fontanella A, et al. Fondaparinux Use in Patients With COVID-19: A Preliminary Multicenter Real-World Experience. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76(4):369–71.
- Huang X, Chinese Society of Neurology, Peripheral Neuropathy Collaboration Group of Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Electromyography, Chinese Society of Neuro(Khizroeva et al. 2020)muscular Disease. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of subacute combined degeneration. *Chinese J Neurol.* 2020;53(4):269–73.
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–9.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–7.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834–47.
- Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1205–8.
- Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1469–72.
- 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(1):1–11.
- Zhou F. Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult In Patients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *J Med Study Res.* 2020;3(1):01–2.