

## Efektifitas Penggunaan Enoxaparin dan Fondaparinux Sebagai Antikoagulan Pada Pasien COVID-19 di RSUD Sidoarjo

*The Effectiveness of Using Enoxaparin and Fondaparinux as Anticoagulants in COVID-19 Patients at RSUD Sidoarjo*

**Novianti Fatli Azizah\*, Renny Nurul Faizah, Digna Primasanti, Ikrimatul Khuluqiyah Prihantini, Imanda Gita Romadhian**

Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo

Corresponding author: Novianti Fatli Azizah; Email: noviantiazizah.85@gmail.com

Submitted: 29-11-2021

Revised: 31-12-2021

Accepted: 05-01-2022

### ABSTRAK

Covid-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh coronavirus tipe baru. Tidak hanya menyebabkan pneumonia viral, SARS-CoV-2 juga memiliki dampak terhadap sistem kardiovaskular. Sebanyak 16-49% kasus *severe* Covid-19 ditemukan memiliki komplikasi trombotik, yang ditandai dengan peningkatan nilai d-dimer, fibrinogen, pemanjangan waktu prothrombin, dan trombositopenia. Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektifitas penggunaan obat Enoxaparin dan Fondaparinux sebagai antikoagulan pada pasien Covid-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sidoarjo. Desain penelitian yang digunakan adalah Observasional yang bersifat retrospektif pada pasien rawat inap Covid-19 selama pada Bulan Mei - Agustus 2020, dimana subyek terbagi dalam 3 kelompok pasien yang mendapat terapi antikoagulan injeksi sub-cutan. Masing-masing kelompok diukur kadar d-dimer sebelum dan sesudah pemberian antikoagulan. Pada kelompok 1 (pasien mendapat terapi Enoxaparin 1x injeksi per-hari) dengan rata-rata penggunaan antikoagulan selama 5,5 hari, dimana penurunan kadar d-dimer tidak signifikan. Kelompok 2 (pasien mendapat terapi Enoxaparin 2x injeksi per-hari), rata-rata penggunaan antikoagulan 5,6 hari dengan rata-rata penurunan d-dimer sebesar 1596 µg/l. Pada kelompok 3 (pasien mendapat terapi Fondaparinux 1x injeksi per-hari), rata-rata penggunaan antikoagulan 3,5 hari, dengan rata-rata penurunan d-dimer sebesar 1630 µg/l. ada perbedaan bermakna dari nilai d-dimer sebelum dan sesudah pemberian Enoxaparin 2x sehari dan Fondaparinux 1x sehari. Berdasarkan hasil statistik, diketahui bahwa kelompok pemberian antikoagulan terbaik dalam menurunkan nilai d-dimer adalah kelompok 3 (Fondaparinux).

**Kata kunci:** Efektifitas; Enoxaparin; Fondaparinux; Covid-19.

### ABSTRACT

Covid-19 is an infectious disease caused by a new type of coronavirus. Not only causes viral pneumonia, SARS-CoV-2 also has an impact on the cardiovascular system. 16-49% of severe cases have thrombotic complications, characterized by elevated d-dimer values, fibrinogen, prolongation of prothrombin time, and thrombocytopenia. The purpose of this study is to determine the effectiveness of Enoxaparin and Fondaparinux as anticoagulants in Covid-19 patients at Sidoarjo General Hospital. This is a retrospective observational study on Covid-19 inpatient for the period May-August 2020, divided into 3 groups with sub-cutaneous injection anticoagulant therapy. Each group measured the level of d-dimer before and after anticoagulant therapy. Group-1, patients received Enoxaparin therapy once a day during average 5,5 days, the reduction of d-dimer is not significant. Group-2, patients received Enoxaparin therapy twice a day, during average 5,6 days with an average decrease of d-dimer 1596 µg/l. Group-3, patients received Fondaparinux therapy during average 3,5 days, with an average decrease of d-dimer 1630 µg/l. There is a significant difference in the value of d-dimer before and after administration of Enoxaparin twice a day and Fondaparinux once a day. Through statistical tests, it was also known that the best anticoagulant group to reduce the value of d-dimer was group-3 (Fondaparinux).

**Keywords:** Effectiveness; Enoxaparin; Fondaparinux; Covid-19.

## PENDAHULUAN

*Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 merupakan coronavirus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Peningkatan jumlah kasus Covid-19 berlangsung cukup cepat, dan menyebar ke berbagai negara dalam waktu singkat. Sampai dengan tanggal 9 Juli 2020, WHO melaporkan 11.84.226 kasus konfirmasi dengan 545.481 kematian di seluruh dunia (*Case Fatality Rate/CFR* 4,6%). Tanda dan gejala umum infeksi Covid-19 antara lain gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk dan sesak napas. Tidak hanya menyebabkan pneumonia viral, SARS-CoV-2 juga memiliki dampak terhadap sistem kardiovaskular. Sebanyak 16-49% kasus *severe* Covid-19 yang membutuhkan *intensive care unit* (ICU) ditemukan memiliki komplikasi trombotik, seperti *sepsis-induced* koagulopati atau koagulopati intravaskuler diseminata (KID) yang ditandai dengan tanda-tanda seperti peningkatan d-dimer, fibrinogen, pemanjangan waktu prothrombin, dan trombositopenia. Pada otopsi pasien *severe* Covid-19 yang meninggal, ditemukan kerusakan alveolar difus dan terdapatnya trombus pada pembuluh darah kecil perifer pada kedua paru. Sebuah hasil studi penelitian melaporkan kejadian komplikasi trombosis pada pasien *severe* Covid-19 di ICU, yaitu terdapat 31% kasus komplikasi trombosis, dengan 27% kasus tromboemboli vena dan 3,7% kejadian trombotik arteri (Klok *et al.*, 2020).

Patogenesis koagulopati pada Covid-19 berbeda dengan koagulopati pada umumnya, dimana pada pasien Covid-19 terjadi pembentukan trombus pada pembuluh darah paru (*Pulmonary Intravascular Coagulopathy / PIC*) yang dapat disertai sedikit perdarahan, hingga *Disseminated Intravascular Coagulopathy* (DIC) yang klasik dan bersifat sistemik. PIC dapat menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), hal ini dibuktikan pada laporan pasca kematian (*pulmonary post mortem findings*) di Italia dan beberapa tempat yang menunjukkan mikrotrombi dalam vascular paru pada pemeriksaan patologi. PIC yang terjadi terus-menerus akan merangsang proses inflamasi yang berlebihan sehingga terjadi hiperinflamasi

yang ditandai dengan *Cytokine Storm Syndrome* (CSS) atau *Macrophage Activating Syndrome* (MAS). Sitokin-sitokin (IL-2, IL-6, TNF dan lain-lain) akan merangsang koagulopati dan trombosis sistemik. Kaskade trombosis ini khas, dan dikenal dengan sebutan immunothrombosis. Koagulasi dan trombosis ini akan mengakibatkan *Multi Organ Dysfunction* (MOD) dan *Multi Organ Failure* (MOF) (Oudkerk *et al.*, 2020; Gonagle *et al.*, 2020).

D-dimer adalah hasil pemecahan fibrin yang memiliki ikatan silang pada domain sehingga d-dimer dapat digunakan sebagai salah satu parameter untuk mengukur pembentukan trombus (Scarvelis and Wells, 2006). Peningkatan d-dimer, dapat merupakan suatu pertanda terjadinya aktivasi koagulasi berlebihan dan hiperfibrinolisis. D-dimer sering digunakan untuk mengidentifikasi trombus aktif dengan sensitivitas tinggi tetapi spesifisitas rendah (Rachmi *et al.*, 2020). Analisis oleh Shah *et al* (2020), menunjukkan bahwa pasien yang memiliki d-dimer lebih dari 0,5 mg/L memiliki risiko dua kali lebih tinggi untuk berkembang menjadi kasus penyakit yang parah dan risiko kematian empat kali lipat lebih tinggi dibandingkan mereka yang memiliki kadar d-dimer kurang dari 0,5 mg/L. Target pemberian antikoagulan pada kasus Covid-19 adalah untuk menurunkan koagulasi, yang merupakan salah satu penyebab kematian pasien Covid-19 derajat berat. Adapun salah satu cara untuk memantau efektifitas antikoagulan adalah dengan mengukur angka d-dimer, yang merupakan salah satu parameter terjadinya gangguan koagulasi.

Antikoagulan profilaksis diberikan selama pasien dirawat. Jika kondisi pasien membaik, dapat mobilisasi aktif dan penilaian ulang tidak didapatkan risiko trombosis yang tinggi, maka antikoagulan profilaksis dapat dihentikan. Efek samping perdarahan atau komplikasi lain harus dipantau selama pemberian antikoagulan. Selama pemberian antikoagulan, pemeriksaan laboratorium hemostasis rutin tidak diperlukan kecuali bila ada efek samping perdarahan atau terjadi perburukan ke arah DIC atau pertimbangan klinis khusus. Jika tidak terdapat kontraindikasi, pemberian antikoagulan profilaksis berupa *low molecular weight heparin* (LMWH) atau *unfractionated heparin* (UFH) dapat dipertimbangkan (PDPI *et al.*, 2020).

Studi mengenai pemilihan terapi antikoagulan pada pasien Covid-19 masih sangat terbatas. Sebuah studi kohort retrospektif oleh Tang *et al.* (2020), membandingkan luaran pasien *severe* Covid-19 yang diberikan antikoagulan dan tidak. Sebanyak 99 pasien *severe* Covid-19 diberikan antikoagulan selama 7 hari atau lebih, dengan rincian 94 pasien diberikan heparin bobot molekul rendah (LMWH) berupa Enoxaparin 40-60 mg/hari dan 5 pasien diberikan heparin tidak terfraksinasi (UFH atau heparin) 10.000-15.000 U/hari. Hasil studi menunjukkan bahwa penggunaan antikoagulan dengan mayoritas LMWH memiliki prognosis yang lebih baik pada pasien *severe* Covid-19 (Tang *et al.*, 2020). Fondaparinux juga terbukti memiliki efektivitas yang serupa untuk Enoxaparin dan UFH dalam pengobatan emboli vena dan paru (Nadar *et al.*, 2009).

Indonesia melaporkan kasus pertama pada tanggal 2 Maret 2020, dan menurut data bulan Mei-Juli 2020 RSUD Sidoarjo telah merawat pasien Covid-19 sebanyak 1123 pasien. Data pemakaian antikoagulan untuk pasien Covid-19 di RSUD Sidoarjo yang tertinggi adalah Enoxaparin dan Fondaparinux yaitu sejumlah 1042 syringe pada bulan Mei-Juli 2020 dan meningkat tajam pada bulan Agustus 2020 sejumlah 1137 syringe. Oleh karena itu diperlukan adanya evaluasi terkait efektifitas penggunaan obat Enoxaparin dan Fondaparinux sebagai antikoagulan pada pasien Covid-19 menggunakan data yang didapat dari rekam medik kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas penggunaan obat Enoxaparin dan Fondaparinux sebagai antikoagulan pada pasien Covid-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sidoarjo. Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar untuk penyusunan formularium obat dan perencanaan kebutuhan antikoagulan di RSUD Sidoarjo, sebagai bahan masukan dalam pengambilan keputusan pelayanan farmasi klinik, serta sebagai dasar untuk melakukan kendali mutu dan kendali biaya pasien Covid-19. Penelitian ini merupakan penelitian awal dari tahapan farmakoekonomi secara lebih mendalam.

## METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian Observasional yang bersifat

retrospektif pada 3 kelompok pasien yang mendapat terapi antikoagulan injeksi subcutan di ruang rawat inap RSUD Sidoarjo pada Bulan Mei - Agustus 2020. Masing-masing kelompok diukur kadar d-dimer sebelum dan sesudah pemberian antikoagulan. Sediaan Antikoagulan yang diberikan adalah sesuai dengan daftar obat formularium Rumah Sakit atau daftar e-katalog. Variabel independen dalam penelitian ini adalah pemberian sediaan antikoagulan secara sub-cutan, sedangkan variabel dependen dalam penelitian ini adalah hasil uji laboratorium kadar d-dimer pada sampel sesudah pemberian antikoagulan. Pada penelitian ini populasi penelitian adalah pasien rawat inap dengan diagnosis utama Covid-19 di RSUD Sidoarjo selama kurun waktu Mei-Agustus 2020 yang mendapatkan terapi antikoagulan. Sedangkan sampel penelitian adalah keseluruhan pasien dalam populasi yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien dengan diagnosis Covid-19 dengan hasil swab positif terkonfirmasi, pasien mendapat terapi antikoagulan injeksi sub-cutan, memiliki hasil laboratorium d-dimer sebelum dan sesudah penggunaan antikoagulan serta memiliki data rekam medis lengkap. Sedangkan kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang memiliki komorbid Diabetes Mellitus dan Jantung, pasien meninggal dunia selama dirawat serta pasien yang mengalami penggantian sediaan antikoagulan selama masa perawatan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat 108 subyek responden yang memenuhi kriteria inklusi, dimana 49 pasien pada kelompok pemberian Enoxaparin dengan 1x suntik per-hari, 46 pasien pada kelompok pemberian Enoxaparin dengan 2x suntik per-hari, dan 13 pasien pada kelompok pemberian Fondaparinux dengan 1x suntik per-hari. Karakteristik subyek penelitian (Tabel I) yaitu pasien laki-laki (51%) lebih banyak dibandingkan dengan perempuan (49%). Berdasarkan usia, karakteristik subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi didominasi oleh rentang usia 36-45 tahun (23%) dan 46-55 tahun (31%).

Pola serupa dari wabah corona virus sebelumnya (SARS dan MERS) juga melaporkan bahwa kematian yang lebih tinggi terjadi pada laki-laki. Karlberg *et al.* (2020) dalam Nasiri (2020) melaporkan bahwa perbedaan berdasarkan jenis kelamin dalam kematian

Tabel I. Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik	Jumlah Pasien	Persentase (%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	55	51
Perempuan	53	49
<b>Usia (Tahun)</b>		
<25	3	3
26-35	12	11
36-45	25	23
46-55	34	31
56-65	21	19
≥66	13	12
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

lebih tinggi pada pria yang lebih muda (0-44 tahun) (RR = 2), dibandingkan dengan kelompok usia 45-74 (RR-1,45). Suatu studi menunjukkan bahwa tingkat kematian kasus pada laki-laki adalah dua kali lipat dari perempuan di MERS (52 vs 23%). Secara umum testosteron memiliki efek immunosupresif dan estrogen meningkatkan imunitas. Mirip dengan perbedaan berdasarkan jenis kelamin pada SARS-CoV-2, beberapa penelitian yang terkait dengan infeksi SARS-CoV telah menunjukkan kematian dan keparahan penyakit pada pria. Hal ini kemungkinan karena terdapat *allele* pada lokasi ACE2 pada kromosom X yang memberikan resistensi ke Covid-19. Ini mungkin menjelaskan kematian yang lebih rendah pada pasien Covid-19 dengan jenis kelamin perempuan. Selain itu, hormon seks estrogen dan testosteron dapat memodulasi respons imun. Meskipun perbedaan berbasis gender dalam respons imun terhadap infeksi merupakan faktor yang memungkinkan, kontribusi faktor lainnya termasuk riwayat merokok dan tingkat keparahan dari komorbid tidak dapat dikesampingkan (Nasiri, 2020).

Sebuah studi menggunakan *single-cell sequencing*, menemukan ekspresi ACE2 lebih *predominant* pada pria Asia, yang mungkin merupakan alasan untuk prevalensi terpapar Covid-19 yang lebih tinggi dibandingkan wanita dan pasien dari etnis lain. Predisposisi seks ini mungkin terkait dengan tingkat merokok yang jauh lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita di Cina (Cai *et al.*, 2020). Perokok ternyata memiliki tingkat ekspresi enzim pengubah Angiotensin 2 (ACE2) yang lebih tinggi. ACE2 adalah reseptor untuk SARS-CoV-2

di saluran pernapasan bagian bawah. Temuan ini menunjukkan bahwa perokok berisiko lebih tinggi untuk Covid-19, dan dapat menjadi alasan di balik angka kematian yang lebih tinggi secara signifikan pada pasien Covid-19 berjenis kelamin laki-laki (Nasiri, 2020).

Berdasarkan hasil penelitian secara retrospektif, terdapat variasi durasi pemberian obat antikoagulan. Adapun kelompok 1 (pasien dengan pemberian Enoxaparin 1x injeksi per-hari) rata-rata penggunaan antikoagulan selama 5,5 hari, kelompok 2 (pasien dengan pemberian Enoxaparin 2x injeksi per-hari) rata-rata penggunaan antikoagulan 5,6 hari, sedangkan kelompok 3 (pasien dengan pemberian Fondaparinux 1x injeksi per-hari) rata-rata penggunaan antikoagulan 3,5 hari. Dalam analisis post-hoc, efek perlindungan dari enoxaparin terbukti pada pasien yang menerima pengobatan selama lebih dari 2 hari, dan berhubungan dengan mortalitas yang lebih rendah, bahkan lebih kuat untuk pasien yang menerima enoxaparin selama lebih dari 4 hari. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa pengobatan yang lebih lama lebih efektif karena secara signifikan mengurangi kemungkinan komplikasi trombotik (Albania *et al.*, 2020).

Hasil penelitian ini menemukan adanya variasi capaian d-dimer yang kemungkinan disebabkan oleh kondisi klinis pasien, maupun dosis yang kurang adekuat. Pada kelompok 1 (pasien dengan pemberian Enoxaparin 1x injeksi), nilai rata-rata dari selisih (penurunan) d-dimer 49 subyek responden adalah -45 µg/l artinya mayoritas data menunjukkan peningkatan angka d-dimer pada pemeriksaan ke-2 setelah pemberian Enoxaparin (Tabel II).

Tabel II. Hasil Pengamatan Selisih Kadar D-dimer Pada Kelompok 1

Kode Subyek	Selisih d-dimer* (µg/l)	Keterangan	Kode Subyek	Selisih d-dimer* (µg/l)	Keterangan
LA1	(58)	Naik	LA26	(60)	Naik
LA2	112	Turun	LA27	(940)	Naik
LA3	370	Turun	LA28	50	Turun
LA4	490	Turun	LA29	179	Turun
LA5	(60)	Naik	LA30	(230)	Naik
LA6	290	Turun	LA31	160	Turun
LA7	272	Turun	LA32	590	Turun
LA8	(85)	Naik	LA33	960	Turun
LA9	(1730)	Naik	LA34	890	Turun
LA10	1080	Turun	LA35	790	Turun
LA11	1405	Turun	LA36	1105	Turun
LA12	1000	Turun	LA37	(210)	Naik
LA13	(490)	Naik	LA38	(900)	Naik
LA14	382	Turun	LA39	980	Turun
LA15	2580	Turun	LA40	(210)	Naik
LA16	450	Turun	LA41	190	Turun
LA17	1330	Turun	LA42	(870)	Naik
LA18	(100)	Naik	LA43	930	Turun
LA19	650	Turun	LA44	430	Turun
LA20	670	Turun	LA45	(880)	Naik
LA21	580	Turun	LA46	(119)	Naik
LA22	(1280)	Naik	LA47	(1100)	Naik
LA23	550	Turun	LA48	(3820)	Naik
LA24	390	Turun	LA49	340	Turun
LA25	(9290)	Naik			

\*rata-rata dari selisih nilai d-dimer *pre* dan *post* pemberian antikoagulan

Kelompok ke-2 adalah subyek penelitian dengan pemberian Enoxaparin dengan 2x injeksi per-hari (terdapat 46 data subyek penelitian yang masuk dalam kriteria inklusi), dengan rata-rata penurunan d-dimer sebesar 1596 µg/l (Tabel III). Sedangkan kelompok ke-3 adalah subyek penelitian dengan pemberian Fondaparinux dengan 1x injeksi per-hari (terdapat 13 data subyek penelitian yang masuk dalam kriteria inklusi), dengan rata-rata penurunan d-dimer sebesar 1630 µg/l (Tabel IV).

Berdasarkan hasil uji normalitas data d-dimer *pre* dan *post* pemberian antikoagulan pada ketiga kelompok sampel diketahui bahwa hanya kelompok ke-3 yang terdistribusi normal (memiliki nilai  $P > 0,05$ ). Oleh karena itu untuk melakukan uji komparatif antara d-dimer *pre* dan *post* pemberian antikoagulan dilakukan dengan metode non parametrik yaitu uji

*Wilcoxon Signed Ranks*. Hasil uji menunjukkan (Tabel V) bahwa data d-dimer *pre* dan *post* pemberian antikoagulan pada kelompok ke-2 dan kelompok ke-3 menunjukkan ada perbedaan bermakna ( $P < 0,05$ ), sedangkan kelompok ke-1 tidak menunjukkan perbedaan bermakna ( $P > 0,05$ ).

Perhitungan statistik juga dilakukan untuk melihat adakah perbedaan bermakna dari selisih d-dimer dari ketiga kelompok tersebut. Pengujian dilakukan dengan metode non parametrik yaitu uji *Kruskal Wallis* untuk melakukan uji komparatif antara kelompok 1, 2 dan 3. Berdasarkan hasil uji *Kruskal Wallis* diketahui bahwa nilai signifikansi atau p-value kurang dari taraf signifikansi ( $\alpha$ ) sebesar 5%, yakni 0,000 ( $P < 0,05$ ). Sehingga secara statistik dapat dibuktikan bahwa terdapat perbedaan delta (selisih) d-dimer yang signifikan pada ketiga kelompok. Untuk menilai kelompok yang

**Tabel III. Hasil Pengamatan Selisih Kadar D-dimer Pada Kelompok 2**

Kode Subyek	Selisih d-dimer* ( $\mu\text{g/l}$ )	Keterangan	Kode Subyek	Selisih d-dimer* ( $\mu\text{g/l}$ )	Keterangan
LB1	170	Turun	LB24	1200	Turun
LB2	2760	Turun	LB25	3180	Turun
LB3	2110	Turun	LB26	940	Turun
LB4	800	Turun	LB27	(2670)	Naik
LB5	(200)	Naik	LB28	2940	Turun
LB6	1530	Turun	LB29	670	Turun
LB7	30	Turun	LB30	420	Turun
LB8	(3454)	Naik	LB31	1660	Turun
LB9	210	Turun	LB32	950	Turun
LB10	2550	Turun	LB33	2700	Turun
LB11	(2228)	Naik	LB34	2040	Turun
LB12	6760	Turun	LB35	(320)	Naik
LB13	5080	Turun	LB36	(470)	Naik
LB14	930	Turun	LB37	1173	Turun
LB15	477	Turun	LB38	2660	Turun
LB16	9400	Turun	LB39	3080	Turun
LB17	420	Turun	LB40	(470)	Naik
LB18	710	Turun	LB41	670	Turun
LB19	990	Turun	LB42	2420	Turun
LB20	7120	Turun	LB43	(1110)	Naik
LB21	5380	Turun	LB44	(130)	Naik
LB22	1400	Turun	LB45	(688)	Naik
LB23	1180	Turun	LB46	8450	Turun

\*rata-rata dari selisih nilai d-dimer *pre* dan *post* pemberian antikoagulan

**Tabel IV. Hasil Pengamatan Selisih Kadar D-dimer Pada Kelompok 3**

Kode Subyek	Selisih d-dimer* ( $\mu\text{g/l}$ )	Keterangan	Kode Subyek	Selisih d-dimer* ( $\mu\text{g/l}$ )	Keterangan
A1	2510	Turun	A8	2960	Turun
A2	1220	Turun	A9	760	Turun
A3	4120	Turun	A10	910	Turun
A4	390	Turun	A11	2136	Turun
A5	270	Turun	A12	740	Turun
A6	940	Turun	A13	2060	Turun
A7	2180	Turun			

\*rata-rata dari selisih nilai d-dimer *pre* dan *post* pemberian antikoagulan

lebih baik diantara ketiganya, dilakukan uji *Mann-Whitney* dengan membandingkan tiap kelompok subyek.

Berdasarkan output statistik dalam uji *Mann-Whitney* diketahui bahwa nilai Asymp. Sign. (2-tailed) sebesar 0,000 lebih kecil dari taraf signifikansi ( $\alpha$ ) 0,05. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa ada perbedaan signifikan delta (selisih) d-dimer antara kelompok 1 dengan

kelompok 2. Demikian pula dengan output statistik dalam uji *Mann-Whitney* antara kelompok 1 dan kelompok 3, diketahui bahwa nilai Asymp. Sign. (2-tailed) sebesar 0,000 lebih kecil dari taraf signifikansi ( $\alpha$ ) 0,05. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa ada perbedaan signifikan delta (selisih) d-dimer antara kelompok 1 dengan kelompok 3. Hal ini berbeda dengan output statistik uji *Mann-Whitney* pada

**Tabel V. Hasil Uji Wilcoxon Signed Ranks**

Kelompok	Rata-rata d-dimer pre ( $\mu\text{g/l}$ )*	Rata-rata d-dimer Post ( $\mu\text{g/l}$ **	Sig
1	1250	1295	0,107
2	3502	1906	0,000
3	2983	1353	0,001

\*rata-rata dari nilai d-dimer pre pemberian antikoagulan; \*\*rata-rata dari nilai d-dimer post pemberian antikoagulan

**Table VI. Menentukan Nilai Mean Rank**

Delta d-dimer	Antikoagulan	Jumlah	Mean rank
Perbandingan Kelompok 1 & 2	Kel 1	49	38,13
Perbandingan Kelompok 1 & 3	Kel 2	46	58,51
Perbandingan Kelompok 2 & 3	Kel 1	49	26,85
	Kel 3	13	49,04
	Kel 2	46	29,14
	Kel 3	13	33,04

Keterangan : Kel 1 : Kelompok 1 (pasien dengan pemberian Enoxaparin 1x sehari); Kel 2 : Kelompok 2 (pasien dengan pemberian Enoxaparin 2x sehari); Kel 3 : Kelompok 3 (pasien dengan pemberian Fondaparinux 1x sehari)

kelompok 2 dan kelompok 3, diketahui bahwa nilai Asymp. Sign. (2-tailed) sebesar 0,470 lebih besar dari taraf signifikansi ( $\alpha$ ) 0,05. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa tidak ada perbedaan signifikan delta (selisih) d-dimer antara kelompok 2 dengan kelompok 3.

Langkah selanjutnya yaitu menentukan kelompok antikoagulan yang paling baik dalam menurunkan d-dimer, dengan melihat nilai Mean Rank tiap kelompok (Tabel VI). Dari kolom mean rank setiap perbandingan tersebut, jika diurutkan maka diketahui delta d-dimer kelompok 1 lebih kecil daripada kelompok 2, dan kelompok 2 lebih kecil daripada kelompok 3. Sehingga dapat disimpulkan bahwa antikoagulan yang menurunkan lebih banyak nilai d-dimer adalah kelompok 3 (pasien dengan pemberian Fondaparinux 1x sehari).

Berdasarkan hasil penelitian dan hasil dari uji statistik, diketahui bahwa kelompok 3 (Fondaparinux 1x sehari) merupakan antikoagulan terbaik dalam menurunkan nilai d-dimer, hal ini menunjukkan bahwa Fondaparinux lebih efektif dalam pencegahan VTE pada pasien Covid-19. Selain daripada itu, jika mempertimbangkan aspek ekonomi penggunaan Enoxaparin 2x sehari seharga Rp. 288.382,- sedangkan Fondaparinux 1x sehari seharga Rp. 286.292,-. Sedangkan jika mempertimbangkan aspek kenyamanan dari sisi pasien, penggunaan antikoagulan

Fondaparinux yang digunakan sebanyak 1x sehari secara subcutan menjadi lebih unggul. Menurut Kumar *et al.*, (2019) Fondaparinux merupakan antikoagulan yang bekerja sebagai *inhibitor selective indirect antithrombin-dependent factor Xa*, telah terbukti memiliki manfaat klinis lebih baik dari LMWH dalam pencegahan VTE. Fondaparinux diberikan dengan dosis 2,5 mg satu kali per hari untuk pasien Covid-19 terbukti efektif dan aman (Russo *et al.*, 2020). Fondaparinux memiliki waktu paruh berkisar 15-18 jam. Secara keseluruhan, penyerapan Fondaparinux secara subkutan adalah cepat, lengkap, dan dosis independen. Fondaparinux memberikan efek yang sangat terbatas pada tes hemostasis rutin, dan hampir sepenuhnya diekskresikan oleh ginjal. Interaksi antara fondaparinux dan beberapa obat lain yang umum digunakan, termasuk aspirin, adalah tidak mungkin (Turpie, 2006).

Penelitian ini bersifat retrospektif sehingga memiliki berbagai keterbatasan antara lain data yang diperoleh bergantung dari catatan rekam medis, kemungkinan ada pengaruh kondisi klinis terhadap nilai d-dimer yang tidak terekam dalam rekam medis, serta pengecekan d-dimer tidak terjadwal yang menyebabkan variasi lama penggunaan antikoagulan. Selain itu adanya perubahan ketersediaan antikoagulan pada saat pandemi yang

menyebabkan keterbatasan jumlah subyek yang memenuhi kriteria inklusi.

## KESIMPULAN

Penggunaan Enoxaparin 1x sehari secara subcutan tidak memberikan hasil yang signifikan pada penurunan angka d-dimer. Rata-rata penurunan d-dimer setelah pemberian sediaan Enoxaparin tiap 12 jam (2x sehari) secara subcutan sebesar 1596 µg/l. Sedangkan rata-rata penurunan d-dimer setelah pemberian sediaan Fondaparinux 1x sehari secara subcutan sebesar 1630 µg/l. Fondaparinux 1x sehari terbukti memiliki manfaat klinis lebih baik daripada LMWH (Enoxaparin) 2x sehari dalam pencegahan VTE pada pasien Covid-19. Selain daripada itu juga lebih ekonomis dari sisi pembiayaan dan memberikan kenyamanan pada pasien karena penggunaannya 1x sehari.

## DAFTAR PUSTAKA

Albania, F., Sepea, L., and Fusinaa, F., 2020. Thromboprophylaxis with enoxaparin is associated with a lower death rate in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection. A cohort study. *EclinicalMedicine*, 27.

Cai, H., 2020. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. Vol 8, April 2020.

Gonagle, D.M., Sharif, K., Regan, A.O., and Bridgewood, C., 2020. The Role of Cytokine Including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Actifation Syndrom Like Diseases. *Autoimmunity Reviews*, Vol 19, Issues 6.

Klok, F.A., Kruijb, M.J.H.A., VanderMeer, N.J.M., Arbousd, M.S., Gommerse, D.A.M.P.J., Kant, K.M., Kapteina, F.H.J., Paassend, J.V., Stalsa, M.A.M., Huismana, M.V., and Endemane, H., 2020. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with, *Thrombosis Research*, 145-147.

Kumar, A., Talwar, A., and Farley, J.F., 2019. Fondaparinux sodium compared with low molecular-weight heparins for Perioperative surgical thromboprophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012184.

Nadar, S.K., Goyal, D., Shantsila, E., Banerjee, P., and Lip, G.Y.H., 2009. Fondaparinux : an

overview. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 7(6), 577-585.

Nasiri, M.J., Haddadi, S., Tahvildari, A., Farsi, Y., Arbabi, M., Hasanzadeh, S., Jamshidi, P., Murthi, M., and Mirsaeidi, M., 2020. Covid-19 Clinical Characteristic, and Sex-Specific Risk of Mortality : Systemic Review and Meta-Analysis. *Front. Med.*, Vol. 7, No. 459, pp. 1-10.

Oudkerk, M., Buller, H.R., Kuijpers, D., Es, N., Oudkerk, S.F., McLoud, T.C., Gommers, D., Dissel, J., Cate, H., and Beek, E.J., 2020. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19. *Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands*.

PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI, 2020. *Pedoman Tatalaksana Covid-19*, Edisi 2, ISBN: 978-623-92964-8-3, Jakarta, 56-64.

Rachmi, D.A., Mulia, E.P.B.M., and Nugroho, J., 2020. Possible Mechanism and Current Recommendation of Thromboembolism in COVID-19. *J Med Sci*. 2020 Jun 15; 8(T1):66-74.

Russo, V., Cardillo, G., Viggiano, G.V., Mangiacapra, S., Cavalli, A., Fontanella, A., Agrusta, F., Bellizzi, A., Amitrano, M., Iannuzzo, M., Sacco, C., Lodigiani, C., and DiMicco, P., 2020. Fondaparinux Use in Patients With COVID-19: A Preliminary Multicenter Real-World Experience. *J Cardiovasc Pharmacol*: Volume 76, Number 4

Scarvelis, D., and Wells, P.S., 2006. Diagnosis and treatment of deep-vein trombosis. *Canadian Medical Association Journal*. 2006 October 24, 2006:1087-92

Shah, S., Shah, K., and Patel, S.B., 2020. Elevated D-dimer levels are associated with increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 04.29.20085407.

Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., and Sun, Z., 2020. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J ThrombHaemost*, 18(5):1094-9.

Turpie, A.G.G., 2006. Fondaparinux in the management of patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Vascular Health and Risk Management* 2006;2(4) 371-378.