

Penggunaan Antikoagulan Pada Pasien Covid-19 di RS PKU Muhammadiyah Bantul Periode Maret 2020 - Maret 2021

Use of Anticoagulants in Covid-19 Patients at PKU Muhammadiyah Hospital, Bantul, March 2020 - March 2021 Period

Iin Ike Ardiani¹, Woro Supadmi^{1*}, Endang Yuniarti²

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan

² Apoteker Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta

Corresponding author: Woro Supadmi: Email: wsupadmi@yahoo.com

Submitted: 25-10-2022

Revised: 25-11-2022

Accepted: 01-12-2022

ABSTRAK

Covid-19 menyebabkan nilai D-Dimer naik. Penatalaksanaan terapi Covid-19 menggunakan antikoagulan, antikoagulan mempunyai efek samping perdarahan yang harus dipantau seperti epistaksis, hematuria, hematoma, gingivitis, dan melena. Jenis penelitian deskriptif-analitik dengan rancangan cohort, pengambilan data secara retrospektif. Data yang diambil adalah rekam medik pasien dewasa yang terdiagnosis terkonfirmasi Covid-19. Sampel yang diambil adalah semua pasien terkonfirmasi Covid-19 yang menggunakan antikoagulan Heparin dan Enoxaparin selama periode Maret 2020-Maret 2021. Perbaikan klinis yang diamati berupa D-Dimer, Hb, dan APTT/PTT. Data dianalisis univariat dan bivariat untuk mengetahui hubungan antara ketepatan regimen terapi dengan perbaikan klinis dengan chi-square. Hasil penelitian menunjukkan 75 pasien memenuhi kriteria inklusi. Pasien laki-laki 61.3%. Usia ≤ 60 tahun adalah usia yang paling tinggi 73.4%. Heparin digunakan paling sering 90.7%, Enoxaparin 9.3%. Lama penggunaan antikoagulan < 7 hari 62.6%. Distribusi pasien kebanyakan dengan komorbid 66.6%, terbesar Diabetes Melitus 20%. Efek samping Heparin muncul anemia 9 orang (12%) dan adanya perdarahan (BAB diare berdarah 2,6% dan muntahdarah 1,3%), Enoxaparin 16% (nilai APTT tinggi namun tidak tampak tanda perdarahan pada pasien). Ketepatan regimen Heparin 77% dan Enoxaparin 40%. Rata-rata D-Dimer saat pemeriksaan awal 1.156 ng/mL (nilai normal D-dimer < 0.5 ng/mL) sedangkan pemeriksaan akhir rata-rata 0.58 ng/mL. Hubungan ketepatan regimen antikoagulan dengan perbaikan klinis dan efek sampingnya diuji secara chi-square didapat D-dimer $p=0.626$, Hb $p=0,49$, APTT/PTT $p=1,00$, dan efek samping antikoagulan $p=0.259$, dimana $p > 0.05$ tidak ada hubungan antara ketepatan regimen antikoagulan dengan perbaikan klinis pasien dan efek samping antikoagulan. Pemberian antikoagulan dapat menurunkan D-Dimer sehingga diharapkan mampu menurunkan risiko mortalitas serta meningkatkan perbaikan kondisi pasien.

Kata kunci: Covid-19; ketepatan regimen; Invicloth; Lovenox; respon klinis.

ABSTRACT

Covid-19 increase of D-Dimer. Covid-19 therapy uses anticoagulants, anticoagulants have bleeding side effects that must be monitored such as epistaxis, hematuria, hematoma, gingivitis, and melena. This research is descriptive-analytic with a cohort design, data collection is retrospective. The data taken are medical records of adult patients diagnosed with confirmed Covid-19. The samples were all confirmed Covid-19 patients who used Heparin and Enoxaparin anticoagulants from March 2020-March 2021. The data taken included age, gender, diagnosis of Covid-19 or other comorbidities, clinical data, objective and subjective data, length of hospitalization, and profile data on the use of anticoagulants. The clinical improvement was observed in the form of D-Dimer, Hb, and APTT/PTT. Univariate and bivariate data were analyzed to determine the relationship between the accuracy of the therapeutic regimen and clinical improvement with chi-square. The results showed that 75 patients met the inclusion criteria. Male patients more than 61.3%. Age 60 years is the highest age at 73.4%. Heparin was used the most 90.7%, and Enoxaparin 9.3%. Heparin and Enoxaparin usage duration < 7 days 62.6%. The distribution of patients is mostly comorbid 66.6%, the largest is Diabetes Mellitus 20%. Heparin side effects appear as anemia in 9 people (12%) bleeding (bloody diarrhea 2.6% and vomiting blood 1.3%), while Enoxaparin 16% (high APTT value but no signs of bleeding in the patient). Accuracy regimen of Heparin 77%, Enoxaparin 40%. The average D-Dimer

initial examination was 1.156 ng/mL (normal value for D-dimer < 0.5 ng/mL) while the final examination averaged 0.58 ng/mL. Relationship between the accuracy regimen of the anticoagulants with clinical improvement and side effects of anticoagulants by chi-square method, it was found that D-dimer $p=0.626$, Hb $p=0.49$, APTT/PTT $p=1.00$, and side effects of anticoagulants $p=0.259$, where $p > 0.05$ there was no relationship between the accuracy of the anticoagulant regimen with clinical improvement of patients and side effects of anticoagulants. Administration of anticoagulants can reduce D-Dimer which is expected to reduce the risk of mortality and improve the patient's condition.

Keywords: Covid-19; regimen accuracy; Heparin; Enoxaparin; clinical response

PENDAHULUAN

Pada Desember 2019, sejumlah pasien dirawat di rumah sakit Tiongkok dengan diagnosis awal *pneumonia*. Mereka dilaporkan sebagai kasus pertama infeksi Covid-19 (Hamid *et al.*, 2020). Hingga data terakhir dari WHO 4 Juni 2021, melaporkan 171.292.827 kasus terkonfirmasi Covid-19 di seluruh dunia termasuk 3.687.589 kasus kematian akibat Covid-19 (WHO, 2021). Di Indonesia, dua kasus pertama terkonfirmasi infeksi Covid-19 diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020. Hingga tanggal 4 Juni 2021, terdapat 1.837.126 kasus terkonfirmasi positif Covid-19 di seluruh Indonesia dan Daerah Istimewa Yogyakarta mengalami kasus terkonfirmasi positif Covid-19 sebanyak 45.233 (Kemenkes RI, 2021).

Manifestasi klinik Covid-19 sangat beragam, salah satunya adalah *insufisiensi* pernapasan yang juga dapat dikaitkan dengan *mikrotrombosis difusi* paru pada penderita Covid-19. Penyakit ini juga menyebabkan kejadian *tromboemboli*, seperti *emboli* paru, *trombosis vena* dalam, *trombosis arteri*, *trombosis kateter*, dan *koagulopati intravaskular diseminata*. Studi terbaru menunjukkan prognosis yang lebih buruk untuk orang dengan Covid-19 yang mengalami *tromboemboli* (Flumignan *et al.*, 2020). Insiden kumulatif komplikasi *trombosis* adalah sebesar 31% dan *tromboemboli vena* merupakan komplikasi *trombosis* terbanyak yang ditemukan (27%), mayoritas adalah *emboli paru* (Willim *et al.*, 2020).

Penatalaksanaan terapi *tromboemboli* adalah dengan menggunakan obat antikoagulan. Sebuah studi menunjukkan bahwa pemberian antikoagulan pada pasien Covid-19 berhubungandengan prognosis yang lebih baik. Pasien Covid-19 dengan peningkatan D-dimer (3-4 kali lipat) perlu dirawat inap meskipun tidak terdapat gejala berat karena hal ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan generasi *thrombin* dan berisiko mengalami kejadian *trombosis*. ISTH merekomendasikan

bahwa LMWH perlu diberikan dengan dosis *profilaksis* pada semua pasien Covid-19 (termasuk sakit *non-kritis*) yang membutuhkan perawatan di rumah sakit, kecuali jika terdapat kontraindikasi, seperti perdarahan aktif dan jumlah *trombosit* <25.000/ μ l (Willim *et al.*, 2020). Penggunaan antikoagulan harus digunakan hati-hati karena menyebabkan efek samping perdarahan. Beberapa efek samping yang sering muncul pada terapi antikoagulan terjadi *epistaksis* (mimisan), *hematuria* (kencing berdarah), *hematoma* (perdarahan dibawah kulit), *gingivitis* (perdarahan di gusi), dan *melena* (tinja yang berwarna hitam akibat perdarahan di saluran cerna) (Meyler's, n.d.).

METODE

Desain penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *deskriptif-analitik* dengan rancangan *cohort*. Pengambilan data dilakukan secara *retrospektif*. Sampel penelitian merupakan semua pasien Covid-19 yang menggunakan antikoagulan Heparin dan Enoxaparin selama periode Maret 2020 – Maret 2021.

Sample penelitian

Metode *sampling* yang digunakan dalam penelitian ini *purposive sampling*, dengan kriteria *inklusi* pasien laki-laki dan perempuan berusia ≥ 18 tahun yang terdiagnosis terkonfirmasi Covid-19 yang menjalani pengobatan di RS PKU Muhammadiyah Bantul periode Maret 2020-Maret 2021, pasien rawat inap yang mendapatkan terapi antikoagulan Heparin dan Enoxaparin. Sedangkan kriteria *eksklusi* rekam medis yang tidak lengkap dan pasien ibu hamil yang terkonfirmasi Covid-19.

Metode pengumpulan data

Pengumpulan data pasien berupa usia, jenis kelamin, diagnosa penyakit penyerta atau komorbid, data regimen terapi meliputi nama obat antikoagulan (Heparin dan Enoxaparin), dosis 1 kali pemberian dalam satuan U/kgBB

secara subkutan atau bolus, frekuensi pemberian 1-2 kali sehari dan durasi dalam sehari selama pasien menjalani rawat inap. Data keberhasilan terapi diperoleh dari penurunan D-Dimer, Hb (*Hemoglobin*) dan APTT/PTT (*Activated Partial Thromboplastin Time*), sedangkan data efek samping obat dilihat dengan adanya perdarahan kemudian disesuaikan dengan buku pedoman penatalaksanaan Covid-19 edisi IV kemenkes. Penelitian ini mendapat persetujuan dari komite etik atau *ethical clearance* dari RSUD Kota Yogyakarta dengan Nomor 27KEP/RSUD/IX/2021.

Analisis data

Analisis *univariat* atau *deskriptif* untuk melihat karakteristik pasien (jenis kelamin, usia, LOS dan penyakit penyerta), perbaikan klinis berdasarkan parameter D-Dimer, jumlah Hb, APTT/PTT. Kemudian data disajikan dalam bentuk persentase. Analisis *bivariat* dengan menggunakan uji *Chi-square* bila syarat terpenuhi atau *fisher exact* sebagai alternatif. Analisis *bivariat* digunakan untuk mengetahui hubungan ketepatan regimen terapi Heparin dan Enoxaparin dengan perbaikan klinis / keberhasilan klinis dan efek samping. Tingkat kemaknaan yang digunakan adalah 5% ($\alpha = 0,05$) dengan *Confidence Interval* yang ditetapkan adalah 95%. Jika $p \leq \alpha$, maka ada hubungan antar variabel, jika $p > \alpha$ artinya tidak ada hubungan antar variabel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subyek Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *deskriptif analitik* dengan rancangan *cohort* dengan pengumpulan data secara *retrospektif*. Data karakteristik pasien disajikan secara *deskriptif* bertujuan untuk mengetahui *persentase* pasien yang terkonfirmasi Covid-19 yang menggunakan Heparin dan Enoxaparin di RS PKU Muhammadiyah Bantul periode Maret 2020– Maret 2021. Berdasarkan data yang ada jumlah total pasien 429 pasien, sedangkan jumlah pasien yang memenuhi kriteria *inklusi* sebanyak 75 pasien.

Berikut adalah tabel I mengenai karakteristik pasien Covid-19 dalam penggunaan Heparin dan Enoxaparin di RS PKU Muhammadiyah Bantul periode Maret 2020 –

Maret 2021.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa karakteristik pasien terkonfirmasi Covid-19 yang menggunakan Heparin dan Enoxaparin di RS PKU Muhammadiyah selama periode Maret 2020-Maret 2021 didapat sebanyak 75 pasien, dengan usia > 60 tahun 26,6% dan usia ≤ 60 tahun 73,4%, laki-laki sebanyak 61,3% dan perempuan sebanyak 38,7%. Penelitian (Farghaly & Makboul, 2021), kelompok usia 40-49 tahun merupakan grup yang paling banyak terinfeksi SARS-CoV-yaitu sebesar 21,3% diikuti rentang 50-59 tahun sebanyak 20,6% sedangkan usia ≥ 70 tahun hanya 6,4%. Penelitian (Khairunnisa *et al.*, 2021) menyatakan bahwa laki-laki kurang memiliki perhatian dan pengetahuan yang baik dalam pencegahan penyakit COVID-19 daripada perempuan. Hal ini dikarenakan oleh perempuan akan lebih cenderung banyak waktu untuk berdiskusi atau membaca terkait tentang pencegahan penyakit. Menurut (Kemenkes, 2020), pada bulan Juni 2020 sebanyak 51,5% kasus yang di konfirmasi adalah laki-laki. Hal tersebut sejalan dengan temuan CDC Cina bahwa 51,4% kasus yang di konfirmasi paling banyak terjadi pada laki-laki. Laporan (Farghaly & Makboul, 2021) dalam penelitiannya di Egypt, sejumlah 579 pasien yang terinfeksi, terdapat 311 penderita (54,2%) dengan jenis kelamin laki-laki. Rendahnya kasus pada wanita dapat dihubungkan dengan adanya perlindungan dari hormon *seks* dan *kromosom X* yang berperan penting dalam sistem kekebalan *adaptif* dan bawaan (Chen *et al.*, 2020).

Berdasarkan tabel I menunjukkan bahwa penyakit penyerta terbanyak adalah Diabetes Mellitus. Diabetes Mellitus merupakan penyakit penyerta lain yang sering terjadi. Diabetes Mellitus menyebabkan kerusakan organ secara menyeluruh secara *anatomis* maupun *fungsional*. Komplikasi pada Diabetes Mellitus menyebabkan kelainan pada *makrovaskular*, sehingga aliran oksigen ke organ paru menjadi berkurang sehingga muncul gejala sesak napas dan meningkatnya potensi infeksi oleh bakteri *anaerob*. Peningkatan kadar gula darah dalam tubuh akan menurunkan fungsi *neutrofil* dan *monosit* yang keduanya merupakan bagian penting dalam melawan infeksi *bakteri patogen*, sehingga resiko terjadinya infeksi juga akan meningkat (Eurich *et al.*, 2017).

Tabel I. Karakteristik Pasien Covid-19

Karakteristik Pasien	Jumlah (n= 75)(%)
Usia	
≤60 Tahun	55 orang (73,4%)
>60 Tahun	20 orang (26,6%)
Jenis kelamin	
Laki-Laki	46 orang (61,3%)
length of stay (LOS)	
≥ 14 hari	15 orang (20%)
< 14 hari	60 orang (80%)
Lama penggunaan antikoagulan	
≥ 7 hari	28 orang (37,4%)
< 7 hari	47 orang (62,6%)
Distribusi pasien	
Pasien tanpa penyakit penyerta	25 orang (33,4%)
Pasien dengan penyakit penyerta	50 orang (66,6%)
Distribusi Penyakit Penyerta pada Pasien (n = 50 orang (%))	
Hipertensi	8 orang (16)
DM	10 orang (20%)
CHF	3 orang (6%)

Tabel II. Profil Penggunaan Antikoagulan pada Pasien Covid-19

Antikoagulan	Jumlah (%)
Heparin	90,7%
Enoxaparin	9,3%

Gambaran Penggunaan Antikoagulan

Penggunaan antikoagulan pada pasien Covid-19 di RS PKU Bantul selama periode Maret 2020-Maret 2021 pada 75 pasien yang memenuhi kriteria *inklusi* diperoleh 2 regimen antikoagulan. Jenis antikoagulan yang digunakan adalah Heparin dan Enoxaparin. Profil penggunaan antikoagulan pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel II.

Jumlah pasien pengguna Heparin 68 orang (90,7%) sedangkan Enoxaparin 7 orang (9,3%). Pedoman terbaru merekomendasikan bahwa seluruh pasien perlu diberikan terapi antikoagulan profilaksis yang dirawat di rumah sakit walaupun belum terbukti terdapat trombosis. Alasannya untuk mencegah risiko tromboemboli pada vena pasien COVID-19 (Barnes *et al.*, 2020).

Evaluasi Ketepatan Regimen Antikoagulan

Evaluasi penggunaan antikoagulan di rumah sakit dapat dinilai dengan melihat rekam medis pemberian antikoagulan pada pasien. Evaluasi ketepatan regimen antikoagulan di RS

PKU Muhammadiyah Bantul dapat dilihat pada tabel III.

Evaluasi dapat dilakukan dengan mempertimbangkan kesesuaian diagnosis (gejala klinis dan hasil laboratorium), indikasi, dan regimen dosis (Kemenkes RI, 2011). Pada penelitian ini kesesuaian regimen terapi berdasar buku penatalaksanaan Covid-19 edisi 4 kemenkes, Enoxaparin telah sesuai 40-60 mg subkutan dan Heparin 25,000 IU/5 mL secara subkutan. Ketepatan regimen Heparin sebanyak 77% sedangkan Enoxaparin 40% dalam penelitian ini.

Perbaikan Klinis

Analisis perbaikan klinis dilakukan pada 75 pasien dengan 2 regimen antikoagulan yang digunakan. Perbaikan klinis berdasarkan masing-masing parameter dapat dilihat pada tabel IV.

Dari tabel diatas bisa dilihat bahwa terdapat perbaikan data klinik meliputi membaiknyaparameter D-dimer 72%, Hb 64% dan APTT/PTT 83%. Hal ini sesuai dengan

Tabel III. Profil Penggunaan Antikoagulan pada Pasien Covid-19

Antikoagulan	Jumlah n= 75 (%)	
	Tepat	Tidak tepat
Heparin	54(77%)	16(23%)
Enoxaparin	2(40%)	3(60%)

Tabel IV. Distribusi Frekuensi Perbaikan Klinis

Perbaikan klinis berdasarkan tiap parameter	N=75(%)
Jumlah D-dimer	
Membaik (D-dimer <0.5 ng/mL)	54 orang (72%)
Tidak membaik (D-dimer >0.5 ng/mL)	21 orang (28%)
Jumlah Hb	
Membaik (11-17 g%)	64 orang (85%)
Tidak membaik (<11-17 g%)	11 orang (15%)
APTT	
Membaik (25-40 detik)	60 orang (83%)
Tidak membaik (>25-40 detik)	15 orang (17%)

penelitian yang dilakukan di RSUD Ulin, Banjarmasin, menunjukkan bahwa evaluasi klinis, EKG secara rutin dan kadar D-dimer dapat menjadi pertimbangan dalam pemberian *tromboprolifaksis* dan dapat menjadi strategi penapisan awal risiko komplikasi *tromboemboli* (Aditia *et al.*, 2020).

Hubungan Ketepatan Regimen Antikoagulan Terhadap Perbaikan Klinis

Pada penelitian ini dilakukan analisis hubungan karakteristik pasien Covid-19 dengan perbaikan klinis pada masing-masing parameter meliputi jumlah D-dimer, Hb dan APTT/PTT. Analisis ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada faktor lain yang mempengaruhi perbaikan klinis pada pasien Covid-19. Analisis hubungan ketepatan regimen antikoagulan dengan perbaikan klinis pada pasien Covid-19 dapat dilihat pada tabel V.

Berdasarkan tabel V menunjukkan nilai p pada hubungan ketepatan regimen antikoagulan dengan perbaikan klinis D-Dimer didapat $p=0,626$ hal ini menunjukkan bahwa $p>0,05$ sehingga tidak ada hubungan antara ketepatan regimen antikoagulan dengan perbaikan klinis D-dimer. *Relation rate* 0,792 menunjukkan bahwa perbaikan D-Dimer 0.792 kalinya menunjukkan ketepatan regimen antikoagulan daripada D-Dimer yang tidak membaik dengan rentang *interval* 0.442-1.417. Hubungan ketepatan regimen antikoagulan dengan perbaikan klinis Hb dimana $p=0,49$

berarti $p>0,05$ tidak ada hubungan antara ketepatan regimen antikoagulan dengan perbaikan klinis Hb. *Relation rate* 0.898 hal ini menunjukkan bahwa perbaikan Hb 0.898 kalinya menunjukkan ketepatan regimen antikoagulan daripada Hb yang tidak membaik dengan rentang *interval* 0.734-1.098. Hubungan ketepatan regimen antikoagulan dengan perbaikan klinis APTT/PTT dimana $p=1.00$ berarti $p>0,05$ tidak ada hubungan antara ketepatan regimen antikoagulan dengan perbaikan klinis APTT/PTT. *Relation rate* 0.961 hal ini menunjukkan bahwa perbaikan APTT/PTT 0.961 kalinya menunjukkan ketepatan regimen antikoagulan daripada APTT/PTT yang tidak membaik dengan rentang *interval* 0.841-1.099.

Dalam sebuah penelitian menyebutkan bahwa penggunaan LMWH masih belum dapat ditemukan efektivitasnya baik dari segi *profilaksis* atau *terapeutik* serta dosis yang digunakan pada pasien COVID-19. Hal ini dapat terjadi karena adanya beberapa faktor seperti faktor obat, faktor cara pemberian obat, keparahan penyakit terutama penyakit penyerta yang parah serta perbedaan respon setiap individu terhadap obat yang diberikan (Nutescu *et al.*, 2016).

Hubungan Ketepatan Regimen Antikoagulan dengan Efek Samping Antikoagulan

Analisis hubungan ketepatan regimen antikoagulan dengan efek samping obat

Tabel V. Hubungan Ketepatan Regimen Antikoagulan dengan Perbaikan Klinis

Ketepatan regimen antikoagulan	Perbaikan Klinis dari Nilai D-dimer		<i>p RR</i> 95%CI
	Membaik	Tidak membaik	
Tepat	21(37.5%)	35(62.5%)	0.626
Tidak tepat	9(47.4%)	10(52.6%)	0.792
Total	30(40%)	45(60%)	0.442-1.417
Ketepatan regimen antikoagulan	Perbaikan Klinis Jumlah Hb		<i>p RR</i> 95%CI
	Membaik	Tidak membaik	
Tepat	45(80.4%)	11(19.6%)	0,49
Tidak tepat	17(89.5%)	2(10.5%)	0.898
Total	62(82.7%)	13(17.3%)	0.734-1.098
Ketepatan regimen antikoagulan	Perbaikan Klinis Jumlah APTT		<i>p RR</i> 95%CI
	Membaik	Tidak membaik	
Tepat	51(91.1%)	5(8.9%)	1.00
Tidak tepat	18(94.7%)	1(5.3%)	0.961
Total	69(92.0%)	6(8.0%)	0.841-1.099

Keterangan: *nilai $p > 0,05$, tidak terdapat hubungan antara ketepatan regimen antikoagulan dengan perbaikan klinis

Tabel VI. Hubungan Ketepatan Regimen Antikoagulan dengan Efek Samping Antikoagulan

Ketepatan Pereseapan Antikoagulan	Efek Samping dari APTT		<i>p RR</i> 95%CI
	Terjadi	Tidak terjadi	
Tepat	31(55.4%)	25(44.6%)	0.259
Tidak tepat	7(36.8%)	12(63.2%)	1.503
Total	38(50.7%)	37(49.3%)	0.797-2.832

antikoagulan untuk mengetahui adanya pengaruh ketepatan penggunaan antikoagulan terhadap efek samping antikoagulan disajikan pada tabel VI.

Hubungan ketepatan regimen antikoagulan dengan efek samping obat antikoagulan didapat $p = 0,259$ hal ini menunjukkan bahwa $p > 0,05$ sehingga tidak ada hubungan antara ketepatan regimen antikoagulan dengan efek samping obat antikoagulan. *Relation rate* 1,503 diartikan bahwa terjadinya efek samping 1,503 kalinya menunjukkan ketepatan regimen antikoagulan daripada efek samping yang tidak terjadi dengan rentang *interval* 0.797-2.832.

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, melena, hematesis*). Dalam model *multivariate proportional hazards*, durasi pengobatan antikoagulan yang lebih lama diasosiasikan dengan penurunan risiko kematian (Rusdiana *et al.*, 2020).

Efek Samping Obat Antikoagulan

Penggunaan antikoagulan perlu diperhatikan kehati-hatian dikarenakan efek samping perdarahan. Beberapa efek samping yang sering muncul pada terapi antikoagulan terjadi *epistaksis* (mimisan), *hematuria* (kencing berdarah), *hematoma* (perdarahan dibawah kulit), *gingivitis* (perdarahan di gusi), dan *melena* (tinja yang berwarna hitam akibat perdarahan di saluran cerna) (Meyler’s, n.d. 2020). Berikut ini merupakan efek samping obat Heparin dan Enoxaparin di RS PKU Muhammadiyah Bantul yang tersajikan pada tabel VII berikut ini.

Tabel VII. Efek Samping Penggunaan Obat Antikoagulan Heparin dan Enoxaparin di RSPKU Muhammadiyah Bantul Yogyakarta.

	Efek samping (n=75 orang (%))
Heparin	Anemia, Hb turun, trombositosis 9orang (12%), Diare ada campuran darah, Heparindistop 2 orang(2,6%)
Lanjutan tabel VII Heparin	Muntah darah, anemia, trombositopenia 1 orang(1,3%) Nilai APTT tinggi tidak tampak perdarahan pada pasien 1 orang(1,3%)
Enoxaparin	APTT tinggi (tidak tampak perdarahan pada pasien) 12 orang(16%)

Efek samping Heparin diantaranya *anemia*, Hb turun, *trombositosis* 9 orang (12%), diare ada campuran darah (2,6%), muntah darah, *anemia*, *trombositopenia* 1 orang(1,3%), dan nilai APTT tinggi tidak tampak perdarahan pada pasien 1 orang(1,3%), sedangkan efek samping Enoxaparin APTT tinggi (tidak tampak perdarahan pada pasien) 12 orang (16%). Efek samping menurut *literatur* berupa feses berwarna hitam, gusi berdarah, darah dalam urin atau tinja, nyeri di dada, selangkangan, atau tungkai, terutama betis kaki, menunjukkan bintik-bintik merah pada kulit, sakit kepala parah dengan serangan mendadak, kehilangan koordinasi secara tiba-tiba, sesak napas mendadak tanpa alasan yang jelas, perubahan penglihatan mendadak dan perdarahan atau memar yang tidak biasa (Meyler's, n.d. 2020).

KESIMPULAN

Ketepatan regimen terapi Heparin dan Enoxaparin pada pasien Covid-19 di RS PKU Muhammadiyah Bantul berturut-turut untuk Heparin 77% sedangkan Enoxaparin 40 %. Keberhasilan terapi Heparin dan Enoxaparin pada pasien Covid-19 adalah perbaikan nilai D-dimer, jumlah Hb dan APPT/PTT menunjukkan lebih dari 50% pasien mengalami perbaikan. Efek samping Heparin berupa diare ada campuran darah sebanyak 2 orang (2,6%), muntah darah, anemia, trombositopenia 1 orang (1,3%), sedangkan efek samping Enoxaparin APTT tinggi (tidak tampak perdarahan pada pasien) 12 orang (16%). Hubungan antara ketepatan regimen terapi Heparin dan Enoxaparin dengan perbaikan klinis dan kejadian efek samping pada pasien Covid-19 di RS PKU Muhammadiyah Bantul menunjukkan tidak bermakna ($p > 0,05$).

SARAN

Perlu adanya penelitian lanjutan dengan populasi subjek yang lebih besar sehingga diperoleh gambaran yang lebih luas terkait penggunaan antikoagulan di berbagai fasilitas kesehatan beserta evaluasi efektivitasnya. Kemudian studi selanjutnya dapat dilakukan penelitian dengan parameter yang lebih banyak lagi seperti parameter *trombosit*, *interleukin*, dll yang berhubungan dengan terapi COVID-19.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada RS PKU Muhammadiyah Bantul atas kesempatan, izin dan bantuannya dalam pelaksanaan penelitian ini.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun

KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (authorship)

DAFTAR PUSTAKA

- Aditia, A., Adhi, M. P., Rohman, B. F., & Susianto, O. (2020). Tatalaksana Komplikasi Tromboemboli Terkonfirmasi Corona Virus Disease-19 pada Pasien Management of Thromboembolic Complications in Confirmed Corona Virus Disease -19 Patients. *12*, 34-48.
- Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2013;1(2):83-97.

- Belen, F. B., & Sarialioğlu, A. F. (2020). Pulmonary intravascular coagulation in COVID - 19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant / thrombolytic therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 0123456789, 3–5.
- Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72-81.
- Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):54-67.
- Cate, H. (2020). Thrombosis management in times of COVID-19 epidemy; a Dutch perspective. 1–2.
- Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S., & Wang, F. (2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1421–1424.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Published Online, January 29, 2020
- Eurich DT, Majumdar SR, Wozniak LA, et al. Addressing the gaps in diabetes care in first nations communities with the reorganizing the approach to diabetes through the application of registries (RADAR): the project protocol. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):1-9.
- Flumignan RLG, Tinôco JDDS, Pascoal PIF, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MICD, Costa IKF, Souza L, Matar CF, Tendal B, Trevisani VFM, Atallah ÁN, Nakano LCU (2020). Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 10. Art. No.: CD013739.
- Farghaly, S., & Makkoul, M. (2021). Correlation between age, sex, and severity of Coronavirus disease-19 based on chest computed tomography severity scoring system. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 52(1), 1–8.
- Hamid, S., Mir, M. Y., & Rohela, G. K. (2020). Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes and New Infections*, 35, 100679.
- Isbaniah, F. (2020). Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). *Germas*, 0–115.
- Joly, B. S., Siguret, V., & Veyradier, A. (2020). Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*, 46(8), 1603–1606.
- Kemenkes (2022). Cedera miokardium pada infeksi COVID-19. In Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 4.
- Kemenkes (2020). Pedoman Tatalaksana Covid-19 Edisi 3 Tim Editor Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi.
- Khairunnisa z, K. z, Sofia, R., & Magfirah, S. (2021). Hubungan Karakteristik Dan Tingkat Pengetahuan Dengan Perilaku Pencegahan Covid-19 Pada Masyarakat Desa Paya Bujok Blang Pase Kota Langsa. *AVERROUS: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Malikussaleh*, 7(1), 53.
- Kemenkes RI. (2020). Peta Sebaran COVID-19. In Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 (pp. 3–4).
- Klein, D. E., Libman, R., Kirsch, C., & Arora, R. (2020). Cerebral venous thrombosis: Atypical presentation of COVID-19 in the young. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 29, No. 8 (August), 2020: 104989
- Li, F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Review of Virology*, 3, 237–261.
- Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., & Ferrazzi, P. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Center for Thrombosis and Hemorrhagic Diseases*
- Lexicomp. (2022). Drug Information Handbook 22th edition pdf
- Meyler's. (n.d.). Side Effects of Drugs Annuals 23-27 and/or the 14th edition of Meyler's Side Effects of Drugs.
- Mucha, S. R., Dugar, S., McCrae, K., Joseph, D. E., Bartholomew, J., Sacha, G., & Militello,

- M. (2020). Coagulopathy in COVID-19: Posted april 24, 2020. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(5), 1–6.
- Marshall PS, Mathews KS, Siegel MD. Diagnosis and management of life-threatening pulmonary embolism. *J Intensive Care Med*. 2011;26(5):275-294.
- Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb*. 2020;26.
- Nutescu, E. A., Burnett, A., Fanikos, J., Spinler, S., & Wittkowsky, A. (2016). Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), 15–31.
- Rusdiana, T., & Akbar, R. (2020). Perkembangan Terkini Terapi Antikoagulan Pada Pasien Covid-19 Bergejala Berat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(3), 248.
- Roosy Budyastiti (2021). Evaluasi Penggunaan Heparin di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Tahun 2019-2020. Universitas Islam Indonesia Yogyakarta
- Santoliquido, A., Porfidia, A., Nesci, A., De Matteis, G., Marrone, G., Porceddu, E., Cammà, G., Giarretta, I., Fantoni, M., Landi, F., Gasbarrini, A., Pola, R., D'Alfonso, M. E., & Lo Monaco, M. R. (2020). Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(9), 2358–2363.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Lancet*. 2020;(February):844-847.
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026.
- Viggiano, D., Wagner, C. A., Martino, G., Nedergaard, M., Zoccali, C., Unwin, R., & Capasso, G. (2020). Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nature Reviews Nephrology*, 16(8), 452–469.
- Weiss, P., & Murdoch, D. R. (2020). Clinical course and mortality risk of severe COVID-19: towards controlling of a pandemic. *The Lancet*, 395(10229), 1014–1015.
- WHO. (2020). Tatalaksana klinis infeksi saluran pernapasan akut berat (SARI) suspek penyakit COVID-19. *World Health Organization*, 4 (March), 1–25.
- WHO. (2021). Clinical management of COVID-19: Living guidance COVID-19. *World Health Organization*, January.
- Willim, H. A., Hardigaloe, A. T., & Supit, A. I. (2020). Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*, 11(3), 749–756.