

## Evaluasi Penggunaan Heparin dan Enoxaparin Sebagai Antikoagulan Profilaksis pada Pasien COVID-19

*Evaluation of Heparin and Enoxaparin as Prophylactic Anticoagulants in COVID-19 Patients*

Intan Adevia Rosnarita<sup>1</sup>, Irma Zaimatuddunia<sup>2</sup>, Nanang Munif Yasin<sup>3\*</sup>, Zullies Ikawati<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Prodi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> General Internist, RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus

<sup>3</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Fadjah Mada

Corresponding author: Nanang Munif Yasin: Email: nanangy@yahoo.com

Submitted: 16-10-2023

Revised: 02-11-2023

Accepted: 06-11-2023

### ABSTRAK

Koagulopati merupakan kondisi yang kerap dialami oleh pasien positif COVID-19. Kondisi ini berhubungan dengan resiko terjadinya trombosis serta kematian pada pasien COVID-19. Data penggunaan kedua antikoagulan profilaksis yakni heparin dan enoxaparin didapatkan di RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus, dengan melihat nilai laboratorium yakni kadar D-dimer pasien sebagai evaluasi terkait efektivitas penggunaan obat, dan episode kejadian perdarahan sebagai evaluasi terkait profil keamanan kedua obat tersebut. Penelusuran data dilakukan secara retrospektif yakni pasien COVID-19 yang mendapatkan perawatan di rumah sakit mulai tahun 2020 hingga 2022. Metode penelitian ini adalah kohort observasional menggunakan 127 sampel yang memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi, dengan 55 data pada kelompok heparin dan 72 pada enoxaparin. Analisis efektivitas menggunakan uji *Mann-Whitney* menunjukkan terdapat penurunan kadar D-dimer yang signifikan pada pasien yang menggunakan antikoagulan enoxaparin ( $p\text{-value} < 0.05$ ) sedangkan pada pasien yang mendapatkan heparin tidak menunjukkan penurunan yang signifikan ( $p\text{-value} > 0.05$ ). Berdasarkan evaluasi keamanan penggunaan kedua antikoagulan, enoxaparin juga memiliki insidensi kejadian perdarahan yang lebih kecil (33.3%) dibandingkan heparin (40.0%). Kondisi perdarahan yang paling sering dialami pasien COVID-19 yang menerima antikoagulan profilaksis adalah batuk darah atau hemoptisis (6.3%). Namun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kejadian perdarahan antar kedua kelompok obat ( $p\text{-value} > 0.05$ ).

**Kata kunci:** Heparin; Enoxaparin; Efektivitas; Keamanan; COVID-19; Antikoagulan profilaksis

### ABSTRACT

Coagulopathy is associated with the risk of thrombosis and mortality in COVID-19 patients. Prophylactic anticoagulant treatment with heparin and enoxaparin were obtained in RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus. D-dimer concentration are evaluated to measure the effectiveness of prophylactic anticoagulant, and several episodes of bleeding are assessed to determine major and minor bleeding prevalence and evaluation of the safety profile in COVID-19 patients. The data was carried out retrospectively from patients whom receiving treatment in hospitals from 2020 to 2022 using observational cohort method. 127 individuals met the inclusion and exclusion criteria, with 55 individuals were receiving heparin and 72 with enoxaparin. Mann-Whitney test showed that patient with Enoxaparin has lower D-dimer reduction and statistically proven significant ( $p\text{-value} < 0.05$ ). Based on the safety evaluation of these two anticoagulants, enoxaparin also shows a lower incidence of bleeding events (33.3%) compared to heparin (40.0%). Frequently experienced bleeding event obtained as hemoptysis (6.3%). Nevertheless, the incidence of bleeding number in both anticoagulant was statistically not different ( $p\text{-value} > 0.05$ ).

**Keywords:** Heparin; Enoxaparin; Effectiveness; Safety; COVID-19; Prophylactic anticoagulants

### PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang saat ini telah ditetapkan WHO sebagai wabah pandemi global. Jenis virus yang diidentifikasi sebagai penyebab COVID-19 adalah Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Kasus pertama

yang terkonfirmasi di Indonesia terjadi pada bulan Maret tahun 2020, dan meluas dengan cepat ke seluruh daerah di Indonesia (Peta Sebaran COVID-19, 2021).

Berdasarkan profil pasien di RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus, kejadian koagulopati kerap dialami oleh pasien yang dinyatakan positif COVID-19. Koagulopati merupakan gangguan sistem pembekuan darah dengan manifestasi berupa trombus - baik di vena, arteri atau sistemik (Tang et al., 2020). Gangguan koagulasi akibat COVID-19 merupakan kombinasi dari inflamasi dan trombosis. Patogenesis terjadinya koagulopati pada pasien COVID-19 sedikit berbeda dengan koagulopati pada penyakit lainnya, dimana pada pasien COVID-19 proses koagulopati terjadi pada pembuluh darah di paru-paru (*Pulmonary Intravascular Coagulopathy/PIC*). PIC pada pasien COVID-19 menimbulkan manifestasi berupa *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Berdasarkan hasil penelusuran dari 127 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, sebanyak 54 pasien di RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus mengalami ARDS yang disebabkan oleh PIC COVID-19.

Pasien dengan trombosis tidak memiliki kontraindikasi terhadap pemberian antikoagulan sehingga berdasarkan Pedoman dari *American College of Thoracic Physicians* (CHEST) dan ISTH terapi antikoagulan direkomendasikan untuk kejadian koagulopati pada pasien COVID-19. Penggunaan antikoagulan ini harus diberikan segera, karena selain untuk mencegah kejadian trombotik juga mencegah efek inflamasi dari sitokin dan faktor lainnya sehingga memperberat gejala COVID-19 pada pasien (Garcia et al., 2012 & Kaatz et al., 2015))

Kejadian koagulopati pada pasien COVID-19 dapat terdeteksi melalui perubahan nilai laboratorium yakni peningkatan kadar D-dimer darah tepi. D-dimer adalah produk degradasi fibrin yang dibentuk oleh konversi fibrinogen menjadi fibrin menggunakan trombin sebagai katalis. D-dimer yang bersirkulasi menunjukkan degradasi polimer fibrin oleh plasmin. Koagulasi intravaskular diseminata (DIC) berkontribusi terhadap kegagalan multiorgan yang disebabkan oleh emboli platelet - fibrin mikrovaskular dan fenotipe perdarahan akibat faktor koagulasi dan trombositopenia. Produk degradasi fibrin, termasuk D-dimer, menyebabkan aktivasi trombosit (Becker, 2020). Konsentrasi D-dimer berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan merupakan penanda prognostik pada pasien yang dirawat karena COVID-19 (Yao et al., 2020). Konsentrasi D-dimer juga meningkat dengan proses patologis atau non-patologis yang meningkatkan produksi atau kerusakan fibrin, seperti kehamilan, kanker, pembedahan, trombosis vena dalam, emboli paru, koagulasi intravaskular diseminata, dan penyakit hati kronis (Linkins et al., 2017). Peningkatan kadar D-dimer secara signifikan terkait dengan kematian. Sebelum dilakukan pemberian antikoagulan profilaksis, dilakukan pemeriksaan D-dimer pada pasien COVID-19. Hal ini dilakukan untuk menghindari risiko terjadinya perdarahan.

Antikoagulan yang digunakan sebagai profilaksis pada pasien COVID-19 adalah UFH (unfractionated heparin) dan LMWH (low molecular weight heparin) (PDPI, 2020). Forum Antikoagulan dan *American College of Chest Physicians* (Garcia et al., 2012) menemukan bahwa heparin dengan berat molekul rendah (LMWH) lebih unggul daripada *unfractionated heparin* (UFH) ditinjau dari efektivitas dan keamanannya terhadap pasien COVID-19.

## **METODE**

### **Jenis dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini menggunakan metode *Observational* dengan model *retrospective cohort study* yang menjabarkan hubungan sebab akibat dengan melibatkan dua kelompok subjek, yakni kelompok yang menggunakan heparin dan kelompok yang menggunakan enoxaparin.

### **Subyek Penelitian**

Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi: pasien dengan hasil swab PCR COVID-19 positif, pria atau wanita berusia  $\geq 18$  tahun dan  $< 70$  tahun, mendapatkan terapi antikoagulan profilaksis heparin atau enoxaparin dengan dosis antikoagulan profilaksis, nilai D-dimer  $> 500$  ng/mL hingga  $15.000$  ng/mL. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien yang meninggal sebelum dirawat minimal selama 48 jam, memiliki gangguan pembekuan darah dan sudah mendapatkan antikoagulan sebelum dinyatakan positif COVID-19, serta pasien hamil.

Besar sampel pada penelitian ini dihitung menggunakan rumus dari Lemeshow (1990) dan didapatkan sebanyak 72 pasien untuk masing-masing kelompok obat (heparin dan enoxaparin). Data

diperoleh berdasarkan penelusuran terhadap rekam medis di Instalasi Rekam Medis RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus dari bulan Desember 2020 hingga April 2022.

### Analisis Statistik

Efektivitas antikoagulan dari kedua kelompok obat diuji menggunakan *Mann-Whitney test* untuk melihat perbedaan penurunan kadar D-dimer. Keamanan antikoagulan dari kedua kelompok obat disajikan dengan persentase episode perdarahan yang terjadi pada pasien, baik perdarahan mayor (hebat) maupun perdarahan minor (ringan). Perbedaan kejadian perdarahan secara statistik diuji dengan *Chi-Square test* dengan melihat nilai pada *Asymp. Sig. (2-sided)*.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 127 pasien dimasukkan sebagai individu yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini. Pasien yang memperoleh antikoagulan profilaksis dengan heparin sebanyak (43.3%) pasien dan enoxaparin sebanyak 72 pasien (56.7%). Diantara kedua kelompok obat, kelompok enoxaparin memenuhi jumlah ukuran sampel yakni 72 individu, sedangkan heparin kurang dari ukuran sampel yang dikehendaki yakni 55 individu.

Karakteristik subyek penelitian pada tabel I memaparkan bahwa pada kedua kelompok obat menunjukkan pasien laki-laki lebih banyak dari pasien perempuan (kelompok heparin: laki-laki 54.5% dan perempuan 45.5%; kelompok enoxaparin: laki-laki 52.8% dan perempuan 47.2%). Menurut usia, subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi didominasi oleh individu berusia lebih dari 50 tahun (65.4%). Penyakit penyerta yang mendominasi pasien COVID-19 adalah Gagal Ginjal (akut dan kronis) dengan persentase sebanyak 51.9%, disusul dengan DM tipe 2 (32.2%) dan hipertensi (29.1%).

### Pengaruh karakteristik pasien terhadap pasien COVID-19

Berdasarkan kriteria jenis kelamin pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus, tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada distribusi jenis kelamin antara pasien laki-laki dan perempuan (*p-value* > 0.05), dengan jumlah pasien laki-laki 1.11 kali lebih banyak dari perempuan. Laki-laki memiliki risiko lebih tinggi untuk terinfeksi COVID-19 dibandingkan perempuan (Gomez et al., 2021). Hal tersebut disebabkan karena adanya ekspresi ACE2 yang lebih tinggi pada hormon seks laki-laki, yang mana secara patofisiologi virus SARS-CoV-2 berikatan dengan sel targetnya melalui reseptor ACE di paru-paru (Biswas et al., 2021).

Sebanyak 62.2% pasien COVID-19 merupakan pasien berusia rentang 51-70 tahun. Tingginya tingkat hospitalisasi pasien sebanding dengan bertambahnya usia pasien. Jika dibandingkan dengan usia 18 hingga 29 tahun, angka hospitalisasi kelompok pasien usia 50 hingga 64 tahun lebih tinggi 3,1 kali lipat. Pasien berusia di atas 60 tahun memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan pasien yang lebih muda (Alam et al., 2021) dikaitkan dengan risiko ARDS dan kematian yang lebih tinggi. Hal ini karena pada lansia, respons imun lebih rendah dibandingkan pasien usia muda (Wu, 2020).

Hanya terdapat sekitar 14.2% pasien COVID-19 tanpa komorbiditas. Pasien lainnya memiliki penyakit penyerta (komorbid) yang bermacam-macam, dengan mayoritas pasien menderita penyakit penyerta gagal ginjal lalu disusul dengan diabetes mellitus tipe 2 dan hipertensi. Secara statistik, terdapat perbedaan yang signifikan antara jumlah pasien yang memiliki komorbid dengan pasien tanpa komorbid (*p-value* > 0.05). Penyakit penyerta juga berhubungan dengan melemahnya sistem kekebalan tubuh. Misalnya, penderita diabetes fungsi kekebalan alaminya menjadi turun secara signifikan, sehingga dapat membatasi kemampuan tubuh untuk memproduksi antibodi melawan infeksi (Biswas et al., 2021). Pada diabetes, ekspresi ACE-2 meningkat di korteks ginjal, hati, dan pankreas, namun tidak di paru-paru. Pada diabetes, fungsi sel T terganggu, perubahan limfosit CD4 telah dilaporkan pada model hewan MERS. Keadaan limfositopenia ini berkorelasi dengan prognosis. Peningkatan beberapa sitokin terjadi pada COVID-19, termasuk peningkatan IL-6 pada diabetes, dan mungkin berperan dalam tingkat keparahan infeksi COVID-19 (Singh et al., 2021). Pasien COVID-19 dengan penyakit ginjal mengalami peningkatan kreatinin serum dan nitrogen urea, ekspresi reseptor ACE2 yang berlebihan di sel tubulus, perubahan ekspresi reseptor ACE2, dan defisiensi imun menjadi alasan mengapa pasien COVID-19 mengalami peningkatan risiko kematian dengan komorbid gagal ginjal. Pasien dengan tekanan darah tinggi merupakan faktor risiko terbesar

**Tabel I. Baseline characteristic pasien COVID-19 yang mendapatkan antikoagulan profilaksis di RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus**

Parameter	Antikoagulan profilaksis		Total	P-value	
	Heparin	Enoxaparin			
<b>Jenis Kelamin</b>					
Laki-laki	29 (52.7%)	38 (52.8%)	67 (52.8%)	0.995	
Perempuan	26 (47.3%)	34 (47.2%)	60 (47.2%)		
<b>Usia</b>					
18-50 tahun	17 (30.9%)	31 (43.1%)	48 (37.8%)	0.162	
51-70 tahun	38 (69.1%)	41 (56.9%)	83 (62.2%)		
<b>Komorbiditas</b>					
Gagal ginjal	30 (54.5%)	36 (50.0%)	66 (51.9%)	0.003	
Diabetes Mellitus tipe 2	27 (49.1%)	14 (19.4%)	41 (32.3%)		
Hipertensi	17 (30.9%)	20 (27.7%)	37 (29.1%)		
Gagal jantung kongesti	13 (23.6%)	12 (16.6%)	25 (19.7%)		
Komorbid lainnya	11 (20.0%)	23 (31.9%)	34 (26.8%)		
Tanpa komorbiditas	2 (3.6%)	16 (22.2%)	21 (14.2%)		
<b>Terapi lainnya</b>					
Multivitamin	55 (100.0%)	72 (100.0%)	127 (100.0%)	0.051	
Antivirus	45 (81.8%)	62 (86.1%)	107 (84.2%)		
Antibiotik	40 (72.7%)	59 (81.9%)	99 (77.9%)		
Mukolitik atau antitusif	42 (76.3%)	59 (81.9%)	101 (79.5%)		
Antipiretik	51 (92.7%)	71 (98.6%)	122 (96.0%)		
Kortikosteroid	35 (63.6%)	35 (48.6%)	70 (55.1%)		
Vasopressor	46 (83.6%)	4 (5.5%)	50 (39.3%)		
Diuretik	43 (78.2%)	24 (33.3%)	67 (52.7%)		
Analgesik NSAID (Ketorolak)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	2 (1.57%)		
Antiemetik	13 (23.6%)	26 (36.1%)	39 (30.7%)		
Proton-pump Inhibitor	27 (49.1%)	44 (61.1%)	71 (55.9%)		
Terapi komorbid	39 (70.9%)	39 (54.1%)	78 (61.4%)		
<b>Antikoagulan lainnya</b>					
Aspirin 80 mg	13 (23.6%)	17 (23.6%)	30 (23.6%)		0.018
Clopidogrel 75 mg	3 (5.5%)	1 (1.4%)	4 (3.1%)		
Rivaroxaban 10 mg	3 (3.6%)	12 (16.7%)	14 (11.0%)		
Rivaroxaban 20 mg	1 (1.8%)	1 (1.4%)	2 (1.6%)		
Fondaparinux	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)		
Aspirin dan Clopidogrel	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (0.8%)		
Aspirin dan Rivaroxaban	0 (0.0%)	3 (4.2%)	3 (2.4%)		
Tanpa menggunakan antikoagulan lain	35 (48.6%)	37 (51.4%)	72 (56.7%)		

tertular COVID-19 disebabkan karena keluarga virus corona, yakni SARS-CoV, MERS-COV, dan SARS-CoV-2, berikatan dengan sel targetnya melalui reseptor ACE2 yang diekspresikan melalui sel epitel paru, paru, ginjal, usus dan pembuluh darah. Selain itu, tatalaksana hipertensi dengan ACEi (*angiotensin-converting enzim inhibitors*) dan ARB (*angiotensin receptor blockers*) dapat menyebabkan adanya regulasi ACE2 yang meningkatkan ekspresi ACE2. Hal ini dapat memudahkan terjadinya infeksi (Hosseinzadeh et al., 2021). Selain itu, masih pada jalur kardiovaskular dengan komorbid hipertensi, peningkatan ekspresi ACE2 di mRNA dan protein juga diamati pada pasien dengan penyakit gagal jantung, sehingga pasien dengan COVID-19 mengalami peningkatan risiko terjadinya serangan jantung (Biswas et al., 2021).

Terapi yang digunakan pada pasien COVID-19 di RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus sebanyak seratus persen merupakan golongan multivitamin, 96.0% golongan antipiretik, dan 84.2% merupakan antivirus. Selain itu, pasien juga mendapatkan antibiotik seperti levofloxacin untuk

**Tabel II. Efektivitas penggunaan antikoagulan profilaksis berdasarkan penurunan kadar D-dimer**

Antikoagulan	D-dimer awal (ng/mL)	D-dimer akhir (ng/mL)	P-value $\Delta$ D-dimer
Heparin	3052.5 $\pm$ 2851.6	2499.7 $\pm$ 2207.5	0.310
Enoxaparin	2126.5 $\pm$ 1916.9	1503.9 $\pm$ 1730.3	0.000
P-value	0.039	0.000	0.444

**Tabel III. Efektivitas penggunaan antikoagulan profilaksis berdasarkan keparahan pasien**

Antikoagulan	Ruang Isolasi ICU n (%)	Ruang Isolasi reguler (%)	P-value
Heparin	25 (44.6%)	31 (55.4%)	0.787
Enoxaparin	30 (42.3%)	41 (57.7%)	

eradikasi bakteri penyebab bronkopneumonia, mukolitik atau antitusif, kortikosteroid, vasopressor pada kondisi pasien kritis yang mengalami syok, diuretik, analgesik NSAID (ketorolak), antiemetik, *proton pump inhibitor* (PPI), dan terapi untuk tatalaksana penyakit komorbid. Penelitian oleh Hidayati pada 2022 menunjukkan bahwa penggunaan obat antidiabetes mempengaruhi angka kejadian perdarahan. Hubungan antara obat antidiabetik dan kejadian perdarahan masih belum pasti. Beberapa obat antidiabetik telah terbukti memiliki efek antitrombotik yang berhubungan dengan normalisasi kontrol glikemik, yang didukung oleh mekanisme antitrombotik dan antiinflamasi. Modulasi aktivasi trombosit dengan agen antidiabetik dapat mengurangi risiko kejadian trombotik dan berkontribusi terhadap perlindungan kardiovaskular pada pasien diabetes. Metformin dosis tinggi dilaporkan dapat menyebabkan episode perdarahan. Metformin diketahui mencegah agregasi trombosit dan memiliki sifat fibrinolitik (Wiwaniitkit, 2011).

43.3% pasien yang dirawat di isolasi COVID-19 mendapatkan antikoagulan selain heparin dan enoxaparin selama masa perawatan. Antikoagulan yang paling banyak diresepkan selain heparin dan enoxaparin adalah aspirin dosis tromboprolifaksis (23.6%) dan rivaroxaban 10 mg (11.0%). Penelitian lain yang meneliti efektivitas antikoagulan oral pada pasien COVID-19 menunjukkan bahwa kejadian trombotik cenderung lebih jarang terjadi. Pada penelitian tersebut, sebanyak 334 pasien menerima antikoagulan oral (antagonis vitamin K dan bukan antagonis vitamin K seperti rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran) dan 1.099 pasien tidak menerima antikoagulan oral. Perbandingan antara pasien yang mendapat antikoagulan oral sebagai premedikasi sebelum pemberian antikoagulan profilaksis dengan pasien yang tidak mendapat antikoagulan sebelumnya menunjukkan bahwa antikoagulan oral bersifat protektif terhadap COVID-19 serta terjadi penurunan mortalitas (Rieder et al., 2022).

#### Penurunan kadar D-dimer pada kedua antikoagulan profilaksis

Kadar D-dimer awal dan akhir dari masing-masing antikoagulan digunakan untuk menentukan  $\Delta$  D-dimer. Hal ini merupakan salah satu representasi efektivitas dari penggunaan antikoagulan secara laboratoris, sehingga dapat dibandingkan antikoagulan profilaksis yang lebih efektif dalam menurunkan kadar D-dimer pasien. Berdasarkan analisis statistik dengan uji *Mann-Whitney* pada masing-masing penurunan kadar D-dimer, pasien yang mendapatkan enoxaparin ( $p$ -value = 0.000) memiliki nilai  $p$ -value penurunan kadar D-dimer yang signifikan daripada  $p$ -value penurunan kadar D-dimer pasien yang mendapatkan heparin ( $p$ -value = 0.310). Hal ini terlihat dari rerata penurunan nilai D-dimer, enoxaparin memberikan penurunan yang lebih besar dibandingkan heparin, dengan rerata penurunan ( $\Delta$  D-dimer) pada pasien yang mendapatkan heparin sebesar 552.8 ng/mL dan enoxaparin sebesar 622.6 ng/mL. Namun demikian, jika kedua kelompok obat dilakukan analisis statistik perbandingan kedua obat terhadap penurunan kadar D-dimer, tidak terdapat perbedaan secara signifikan dalam menurunkan nilai D-dimer pasien, dengan  $p$ -value = 0.444 ( $p$ -value > 0.05).

D-disfungsi endotel dan pembentukan trombin secara berlebihan. Dosis terapeutik heparin sebagai tatalaksana koagulopati yang disebabkan oleh COVID-19 sama efektifnya dengan penggunaan enoxaparin pada dosis terapeutik dan profilaksis dalam mengurangi angka mortalitas pasien. Studi lain oleh Achmad pada tahun 2022 menjelaskan bahwa penggunaan antikoagulan LMWH atau heparin pada pasien COVID-19 derajat sedang-berat memberikan respon yang baik, meskipun penurunan nilai D-dimer terjadi secara bertahap hingga mencapai angka normal (kurang dari 500 ng/mL) dan terjadi perbaikan klinis tanpa komplikasi. Penelitian yang menilai efektivitas penggunaan antikoagulan di RSUP dr. Kariadi menjelaskan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara penurunan kadar d-dimer yang membandingkan antikoagulan profilaksis heparin dan enoxaparin pada pasien COVID-19, dengan rerata penurunan kadar  $\Delta$  D-dimer sebesar 1089.1 ng/mL pada heparin dan 1023.0 ng/mL pada enoxaparin (Hidayati, 2022).

### **Insidensi rawat inap di ICU**

Insidensi rawat inap di ICU pada pasien diteliti berdasarkan jumlah pasien yang mendapatkan heparin atau enoxaparin sejak dirawat di ruang perawatan isolasi reguler, kemudian terjadi progresivitas keparahan penyakit hingga sebagian harus masuk ke ruang perawatan intensif/ICU. Pasien yang masuk ICU setelah mendapatkan antikoagulan profilaksis dan pasien yang tetap dirawat di ruang perawatan isolasi reguler untuk kelompok heparin masing-masing sebanyak 44.6% dan 55.4%, dan enoxaparin sebanyak 42.3% dan 57.7%. Berdasarkan statistik, jumlah pengguna heparin dan enoxaparin yang masuk ruang ICU dibandingkan dengan pasien yang tetap di ruang perawatan isolasi reguler tidak berbeda secara signifikan, dengan *p-value* sebesar 0.787 (*p-value* > 0.05). Hal ini mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan perbaikan klinis dari tingkat keparahan penyakit antara pasien dengan heparin dan enoxaparin. Pasien di ICU memiliki kecenderungan kejadian komplikasi trombotik yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang dirawat di ruang perawatan reguler yakni dari sebanyak 31.0% pasien COVID-19 yang dirawat di ICU, 27.0% di antaranya mengalami tromboemboli vena (*Venous Thromboembolism/VTE*) dan 3.7% mengalami kejadian tromboemboli arteri (*Arterial Thromboembolism/ATE*) (Klok et al., 2020).

### **Penurunan angka kematian (mortalitas)**

Di RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus, sebanyak 38 (29.9%) dari 127 pasien meninggal selama mendapatkan perawatan COVID-19, dengan 54.5% pasien meninggal pada kelompok heparin dan 8% pada kelompok enoxaparin. Hal ini selaras dengan sebuah penelitian yang menyebutkan bahwa pasien dengan enoxaparin memiliki insidensi kematian yang lebih rendah daripada pasien yang diberikan heparin (Pawlowski et al., 2021). Penelitian lain yang membandingkan tiga jenis antikoagulan profilaksis menunjukkan bahwa pasien yang diberikan heparin memiliki resiko mortalitas 2.36 kali lipat lebih besar dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan enoxaparin, dengan jumlah sampel heparin sebanyak 33 individu yang menerima heparin dan 52 individu yang menerima enoxaparin (Musyriyah, 2023). Berdasarkan analisis statistik pada parameter angka mortalitas, diperoleh *p-value* sebesar 0.000. Nilai *p-value* menunjukkan  $p < 0.05$ , yang berarti terdapat perbedaan angka kematian yang signifikan antara kedua kelompok antikoagulan. Hasil ini menunjukkan bahwa enoxaparin efektif dalam menurunkan angka kematian dibandingkan dengan heparin.

### **Insidensi perdarahan pada penggunaan kedua antikoagulan**

Sebanyak 36.2% dari 127 sampel pada penelitian ini mengalami kejadian perdarahan karena penggunaan antikoagulan profilaksis. Jumlah perdarahan terbanyak terjadi pada kelompok heparin yaitu sebanyak 40% dari total pasien yang menerima heparin (22 kasus perdarahan dari 55 sampel), sedangkan pada kelompok enoxaparin kejadian perdarahan sebanyak 33.3% (24 kasus dari 72 sampel). Data dianalisis menggunakan uji Chi-square dan diperoleh hasil yang tidak signifikan secara statistik ( $p = 0.372$ ). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kejadian perdarahan pada pasien COVID-19 di RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus dengan pemilihan penggunaan antara kedua antikoagulan (heparin dan enoxaparin).

Penelitian ini membedakan kejadian perdarahan menjadi dua kategori, yakni perdarahan mayor dan minor. Perdarahan mayor meliputi perdarahan pada daerah retroperitoneal, intracranial,

**Tabel IV. Efektivitas penggunaan antikoagulan profilaksis berdasarkan angka kematian**

<b>Antikoagulan</b>	<b>Meninggal n (%)</b>	<b>Hidup n (%)</b>	<b>P-value</b>
Heparin	30 (54.5%)	25 (45.5%)	0.000
Enoxaparin	8 (11.1%)	64 (88.8%)	

**Tabel V. Jumlah pasien yang mengalami perdarahan mayor dan minor**

<b>Jenis Perdarahan</b>	<b>Heparin (n = 55)</b>	<b>Enoxaparin (n = 72)</b>	<b>Total kejadian (n = 127)</b>
Mayor	12	16	28
Minor	10	8	18
Total	22 (40.0%)	24 (33.3%)	46 (36.2%)

**Tabel VI. Penjabaran kejadian perdarahan yang dialami pasien selama mendapatkan antikoagulan profilaksis**

<b>Perdarahan</b>	<b>Insidensi perdarahan</b>	<b>Jumlah</b>	
		<b>Heparin</b>	<b>Enoxaparin</b>
Mayor	Penurunan Hb >2g/dL	12	16
Minor	Batuk darah (hemoptisis)	4	4
	Melena	2	1
	Mimisan (epistaksis)	1	2
	Muntah darah (hematemesis)	1	1
	Hematoschezia	1	0
	Kencing darah (hematuria)	1	0

intraspinal, intraocular, pericardial, intramuscular yang menyebabkan penurunan hemoglobin pasien  $\geq 2$  g/dL dan/atau membutuhkan tranfusi sel darah merah  $\geq 2$  kantong. Pada penelitian ini, perdarahan mayor paling banyak terjadi pada penggunaan enoxaparin, yakni sebanyak 22.2% (16 pasien). Sedangkan perdarahan minor merupakan perdarahan yang tidak termasuk dalam kejadian perdarahan mayor seperti hematuria, melena, hematoschezia, dan lainnya. Perdarahan minor paling banyak terjadi pada penggunaan heparin, yakni sebanyak 7.9% (10 pasien) dari total keseluruhan sampel. Kejadian perdarahan minor yang dialami pasien di RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus antara lain batuk darah (hemoptisis), BAB hitam seperti aspal (melena), mimisan (epistaksis), muntah darah (hematemesis), BAB berdarah (hematoschezia), dan kencing darah (hematuria), dengan penjabaran jumlah pasien yang mengalami perdarahan mayor dan minor sesuai tabel V dan VI.

Hemoptisis atau batuk darah adalah perdarahan minor yang paling banyak terjadi pada kedua kelompok antikoagulan (6.3%). Batuk darah atau hemoptisis adalah upaya mekanis pada saluran napas untuk mengeluarkan darah dari saluran napas bagian bawah paru-paru. Batuk darah ini mengeluarkan warna darah seperti darah merah segar ataupun merah muda. Hal ini harus dibedakan dengan warna merah pada muntah darah karena darah pada muntahan (hematemesis) berasal dari saluran pencernaan dan biasanya berwarna merah gelap akibat dari tercernanya darah oleh asam lambung. Salah satu keterbatasan dari penelitian ini adalah bahwa kejadian perdarahan pada pasien kemungkinan tidak disebabkan oleh penggunaan heparin atau enoxaparin saja, tetapi juga karena adanya interaksi antara antikoagulan tersebut dengan antikoagulan jenis lain dan/atau obat lain seperti antiplatelet dan NSAID yang juga dapat meningkatkan risiko pendarahan.

## KESIMPULAN

Penggunaan antikoagulan profilaksis enoxaparin pada pasien COVID-19 efektif dalam menurunkan kadar D-dimer pasien, sedangkan penggunaan heparin tidak signifikan secara statistik dalam menurunkan kadar D-dimer. Enoxaparin menyebabkan penurunan angka D-dimer sebesar 622.6 ng/mL serta memiliki insidensi kejadian perdarahan yang lebih kecil (33.3%) dibandingkan

heparin (40.0%). Perdarahan yang paling banyak disebabkan oleh kedua antikoagulan profilaksis ini pada pasien COVID-19 adalah batuk darah (hemoptisis; 6.3%).

### UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih sebesar-besarnya saya ucapkan kepada para *supervisor*, rekan sejawat angkatan 2021 MFK UGM, civitas akademika UGM dan RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus yang telah memberikan dukungan serta kesempatan kepada peneliti untuk melakukan penelusuran data penelitian.

### DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, A.F., Raharjani, Y.I., Setyaningrum, Z., Pramono, B.A., Selvyana, D.R., dan Negoro, S.P.W.B. (2022). Anticoagulant Therapy in Moderate to Severe COVID-19 Patients. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 22, 69–74.
- Alam MR, Kabir MdR, Reza S. (2021). Comorbidities might be a risk factor for the incidence of COVID-19: Evidence from a web-based survey. *Preventive Medicine Reports*. 21, 101-319.
- Becker, R. C. (2020). COVID-19 update: COVID-19 associated coagulopathy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 50(1), 54-67.
- Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. (2021). Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirolgy*. 64(1):36-47.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. (2012). Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest*. 141(2, Supplement), e24S-e43S.
- Gomez, J.M.D., Du-Fay-de-Lavallaz, J.M., Fugar, S., Sarau, A., Simmons, J.A., Clark, B., dkk. (2021). Sex Differences in COVID-19 Hospitalization and Mortality. *Journal of Women's Health*, 30, 646–653.
- Hidayati, S.N. (2022). *Perbandingan Efektivitas dan Keamanan Penggunaan Antikoagulan Profilaksis Unfractionated Heparin dan Enoxaparin pada Pasien COVID-19*. [Tesis M.Clin.Pharm]. Magister Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, 60-90.
- Hosseinzadeh, R., Goharrizi, M.A.S.B., Bahardoust, M., Alvanegh, A.G., Ataee, M.R., Bagheri, M. (2021). Should all patients with hypertension be worried about developing severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Clinical Hypertension*. 27, 3.
- Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. (2015). Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 13(11), 2119-2126.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191, 145-147.
- Linkins, L.-A. dan Takach Lapner, S. (2017). Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *International Journal of Laboratory Hematology*, 39, 98–103.
- Musyrifah, S.A. (2023). *Perbandingan Efektivitas Dan Keamanan Penggunaan Antikoagulan Fondaparinux, Enoxaparin Dan Heparin Pada Pasien Covid-19 dengan Hypercoagulable State di RSUD Kabupaten Kediri*. [Tesis M.Clin.Pharm]. Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. 20-105.
- Pawlowski C, Venkatakrishnan AJ, Kirkup C, et al. (2021). Enoxaparin is associated with lower rates of mortality than unfractionated Heparin in hospitalized COVID-19 patients. *eClinical Medicine*, 33.
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, dan IDAI. (2020). *Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3, 3rd ed*. Jakarta.
- Rieder M, Gauchel N, Kaier K, et al. (2022). Pre-medication with oral anticoagulants is associated with better outcomes in a large multinational COVID-19 cohort with cardiovascular comorbidities. *Clin Res Cardiol*, 111(3), 322-332.
- Satuan Tugas Penanganan COVID-19. (2021). Peta Sebaran covid19.go.id. URL: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>.



- Singh B, Mechineni A, Kaur P, Reid RJ, Maroules M. (2021). COVID-19 and bleeding at unusual locations: Report of four cases. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 43(2), 214-218.
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 18(5), 1094-1099.
- Wiwanitkit, V. (2011). Metformin high dosage and bleeding episode: A clinical case study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15, 132.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, 180(7), 934.
- Yao Y, Cao J, Wang Q, et al. (2020). D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J intensive care*, 8(1):49.