

# GAMBARAN PENGGUNAAN ANTIKOAGULAN PADA PASIEN COVID-19 DI SALAH SATU RUMAH SAKIT RUJUKAN COVID-19 DI KOTA SEMARANG

Arik Dian Eka Pratiwi<sup>1)</sup> dan Dhimas Adhityasmara<sup>2)</sup>

<sup>1,2</sup>Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang  
<sup>1,2</sup>Jl. Letjen Sarwo Edi Wibowo Km. 1 Plamongansari, Kota Semarang, 50199  
E-mail : arikdianekapратиwi@stifar.ac.id<sup>1)</sup>, dhimasadhityasmara@stifar.ac.id<sup>2)</sup>

## ABSTRAK

Hiperkoagulopati merupakan manifestasi yang paling sering terjadi dan berhubungan dengan perubahan hasil pemeriksaan laboratorium serta terjadinya inflamasi akut pada pasien COVID-19. Penanda hasil laboratorium yang dapat digunakan sebagai parameter abnormalitas koagulasi pada pasien adalah D-Dimer. Beberapa studi telah menggambarkan manfaat dari penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 untuk mencegah terjadinya risiko trombosis koagulopati. Studi ini masih terbatas dilakukan di Indonesia maka dari itu penelitian ini dilakukan sebagai langkah awal untuk meneliti pola dari penggunaan antikoagulan pada penderita SARS-CoV-2 yang menjalani perawatan di salah satu fasilitas kesehatan rumah sakit rujukan COVID-19 dengan melihat dampaknya terhadap parameter nilai D-Dimer. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 dan melihat pengaruhnya terhadap nilai D-Dimer. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif dengan model rancangan belah lintang (*cross-sectional study*). Pada studi ini menggambarkan bahwa pasien laki-laki cenderung lebih banyak terinfeksi SARS-CoV-2 (67%) dibandingkan perempuan (33%). Rentang usia 18-50 tahun merupakan usia yang paling tinggi dampak COVID-19 sebesar 47%. Enoxaparin merupakan antikoagulan yang paling banyak digunakan (44,7%) diikuti dengan Fondaparinux (42,1%) dan Heparin Na (7,90%). Evaluasi nilai D-Dimer menunjukkan terjadinya penurunan kadar dari awal pemeriksaan dan sebelum pasien keluar dari rumah sakit. Rata-rata kadar D-Dimer saat pemeriksaan awal 1839 ng/mL sedangkan pemeriksaan akhir sebelum keluar dari rumah sakit menjadi 799,37 ng/mL. Berdasarkan penemuan tersebut dapat dikatakan jika pemberian antikoagulan dapat bermanfaat menurunkan nilai D-Dimer sehingga diharapkan dapat menurunkan risiko mortalitas serta meningkatkan perbaikan kondisi pasien.

**Kata Kunci:** Terapi Antikoagulan, COVID-19, Nilai D-Dimer

## 1. PENDAHULUAN

Akhir tahun 2019 telah muncul penyakit baru *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) yang menyebabkan timbulnya pneumonia berat. Infeksi tersebut disebabkan oleh virus golongan *Coronavirus SARS-CoV-2* (Varga dkk., 2020). Wabah penyakit ini dilaporkan pertama kali di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Awal Februari 2020 telah tercatat sebanyak tiga juta lebih kasus terkonfirmasi dan lebih dari 200 ribu telah meninggal. Oleh karena kasus semakin meningkat di berbagai negara di dunia maka WHO menetapkan sebagai pandemi global yang pertama kali disebabkan oleh coronavirus pada tanggal 11 Maret 2020 (Khartabil dkk., 2020; WHO, 2020). Kasus terkonfirmasi pertama kali di Indonesia terjadi pada pasien yang masih berstatus keluarga sebagai ibu dan anak di awal Maret tahun 2020 dan dalam hitungan singkat meluas ke berbagai daerah di Indonesia. Selang beberapa waktu kemudian, terdapat kenaikan jumlah penderita sekitar 1.528 kasus di Indonesia termasuk di Kota Semarang Provinsi Jawa Tengah sehingga total kasus yang tercatat di dunia sebanyak 697.244 (Peta Sebaran Covid-19, 2020).

Hiperkoagulopati merupakan manifestasi yang paling sering terjadi dan berhubungan dengan perubahan hasil pemeriksaan laboratorium serta terjadinya inflamasi akut (Cui dkk., 2020; Tang dkk., 2020). Kerusakan endotel kemungkinan menjadi penyebab terjadinya hiperkoagulabilitas. Mekanismenya adalah virus SARS-CoV-2 menginvasi secara langsung sel endotel serta adanya pelepasan sitokin proinflamasi di dalam tubuh sehingga kejadian tromboemboli dapat memperburuk kondisi pasien (Cui dkk., 2020; Jose & Manuel, 2020; Tang dkk., 2020). Hal tersebut sejalan dengan laporan (Lodigiani dkk., 2020) dan (Wichmann dkk., 2020) bahwa tromboemboli merupakan komplikasi terbesar pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di rumah sakit dengan kasus terbesar adalah tromboemboli pembuluh vena (vena dalam dan emboli paru). Mortalitas yang terjadi diduga akibat manifestasi emboli paru. Pada pasien yang telah meninggal karena COVID-19 juga ditemukan adanya *platelet-fibrin thrombi* di dalam pembuluh darah arteri kecil (Carsana dkk., 2020).

Data pemeriksaan laboratorium pada penderita COVID-19 yang dapat digunakan sebagai penanda hiperkoagulasi adalah D-Dimer. Untuk kasus COVID-19

yang berat ditemukan terjadinya peningkatan nilai D-Dimer yang signifikan. Hal ini mengindikasikan terjadinya hiperinflamasi dan prokoagulan pada COVID-19 (Lodigiani dkk., 2020). Pada penelitian terhadap 94 pasien di Cina melaporkan bahwa nilai D-Dimer pada kontrol orang sehat secara substansial lebih rendah dibandingkan dengan semua kasus SARS-CoV-2 (Han dkk., 2020). Hal tersebut menggambarkan adanya gangguan yang signifikan pada fungsi koagulasi pasien yang terdampak SARS-CoV-2 daripada orang sehat. Monitoring terhadap nilai D-Dimer berfungsi untuk mengidentifikasi awal kasus yang berat (Yao dkk., 2020). Kadar platelet di atas  $450 \times 10^9/L$ , protein C-reaktif (CRP) lebih dari 100 mg/L, dan laju endap darah (LED, *erythrocyte sedimentation rate* (ESR) di atas 40 mm/jam dapat digunakan sebagai penanda tambahan untuk memprediksi terjadinya trombosis pada pasien rawat inap (Zhou dkk., 2020).

Berdasarkan temuan-temuan tersebut, penggunaan antikoagulan untuk mencegah atau mengobati adanya koagulasi pada pasien yang terinfeksi COVID-19 telah banyak dimanfaatkan oleh dokter-dokter, seperti heparin. Pemberian terapi antikoagulan dapat menghambat prognosis terjadinya tromboemboli serta memperbaiki kondisi pasien COVID-19 yang mengalami kejadian koagulopati (Kollias dkk., 2020). Salah satu laporan studi di salah satu fasilitas kesehatan rawat inap di luar negeri menunjukkan bahwa penggunaan heparin dapat memperbaiki kondisi klinis serta mengurangi waktu tinggal pasien di dalam perawatan rumah sakit. Selain itu dapat menurunkan mortalitas akibat COVID-19 (Ayerbe dkk., 2020; Cattaneo dkk., 2020; Tang dkk., 2020; Zhang dkk., 2020).

Beberapa studi menggambarkan manfaat dari penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19. Penelitian (Albani dkk., 2020) menghasilkan kesimpulan bahwa terapi menggunakan Enoxaparin dihubungkan dengan pengurangan resiko pasien untuk masuk ke *Intensive Care Unit* (ICU) serta dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih rendah. Menurut hasil *review* (Chandra dkk., 2021) terkait prevalensi penggunaan antikoagulan dari berbagai penelitian, mendapatkan hasil bahwa pemberian antikoagulan bentuk injeksi paling direkomendasikan untuk terapi COVID-19 dengan kondisi sedang, berat dan kritis. Kedua, antikoagulan *Low-Molecular Weight Heparin* (LMWH)/Fondaparinux paling banyak digunakan dibandingkan dengan UFH karena meminimalkan kontak dengan pasien serta tidak membutuhkan monitoring aPTT. Ketiga, antikoagulan Enoxaparin merupakan jenis LMWH yang paling sering digunakan dalam tindakan klinis terutama pada kondisi akut dari tromboemboli vena.

*Purified heparin* termasuk LMWH dan *unfractionated heparin* (UFH) berfungsi dalam pembentukan intermediate protease-heparin-antithrombin complex dengan memfasilitasi penghambatan trombin dan aktivitas faktor X. Keduanya

digunakan untuk mencegah dan mengobati makrotrombi seperti emboli paru dan trombosis pembuluh vena. Efek samping utama dari obat tersebut adalah terjadinya pendarahan, trombositopenia sekitar 30%, alopesia, nyeri pada tempat injeksi dan hiperkalemia (Chandra dkk., 2021).

Pada penelitian lain yang dilakukan di Amerika Serikat dengan judul *Trends in Venous Thromboembolism Anticoagulation in Patients Hospitalized With COVID-19* bertujuan untuk mengidentifikasi karakteristik penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 dari beberapa rumah sakit di *United State* (US). Observasi tersebut masih minim dilakukan di Indonesia maka dari itu penelitian ini dilakukan sebagai langkah awal untuk meneliti pola dari penggunaan antikoagulan di salah satu rumah sakit rujukan COVID-19 di Kota Semarang. Menurut hasil penelusuran peneliti, studi dengan topik ini belum pernah dilakukan di fasilitas kesehatan rujukan COVID-19 di Jawa Tengah khususnya Kota Semarang.

Harapannya dengan dilakukannya penelitian seperti ini akan ada informasi yang berguna terutama di bidang kefarmasian terkait pola dan evaluasi penggunaan antikoagulan dengan melihat parameter laboratorium nilai D-Dimer di Indonesia. Peneliti berharap dari hasil penelitian ini akan dilanjutkan dengan studi yang sama di berbagai rumah sakit sehingga dapat melihat *trend* pemberian antikoagulan yang digunakan beserta hasil evaluasinya. Akhirnya, data penelitian yang didapatkan dapat dimanfaatkan dalam mengevaluasi pengobatan COVID-19 karena perbedaan kondisi di luar negeri dan di Indonesia sangat berbeda maka sedikit banyak akan memperlihatkan hasil terapi yang berbeda juga.

## 2. RUANG LINGKUP

Ruang lingkup dari studi yang dilakukan ini adalah mengidentifikasi pola penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 dengan kondisi tempat dan parameter yang berbeda.

Pada studi ini, peneliti akan melakukan observasi penggunaan terapi antikoagulan yang digunakan pada pasien COVID-19 dengan atau tanpa komorbid yang dirawat di salah satu rumah sakit rujukan COVID-19 di Kota Semarang pada bulan Juni sampai Desember 2020 dengan melihat pengaruhnya terhadap hasil pemeriksaan kadar D-Dimer yang telah dilakukan. Data yang diperoleh merupakan data retrospektif. Kriteria inklusi adalah pasien yang dirawat dengan kondisi positif COVID-19 dan keluar dari rumah sakit dengan keadaan sehat, pasien berusia minimal 5 tahun, profil data rekam medis dan laboratorium lengkap, serta terdapat hasil laboratorium D-Dimer saat pertama kali masuk rumah sakit dan ketika pemeriksaan akhir sebelum keluar rumah sakit. Menurut hasil dari studi ini, diharapkan menghasilkan data profil jenis antikoagulan yang digunakan beserta pengaruhnya terhadap parameter kadar D-Dimer pasien COVID-19.

### 3. BAHAN DAN METODE

Pada poin ini akan di deskripsikan terkait bahan serta metode yang akan dimanfaatkan dalam studi ini. Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah rekam medis pasien sedangkan rancangan metode yang digunakan adalah *cross-sectional design*.

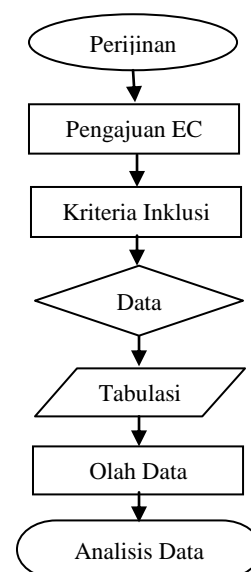
#### 3.1 Rekam Medis

Rekam medis adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. Dokumen rekam medis memiliki beberapa persyaratan diantaranya data tertulis secara jelas, lengkap atau dapat dibuat dalam bentuk elektronik. Isi dari rekam medis pada pasien rawat inap sekurang-kurangnya berisi identitas data pasien, waktu perawatan pasien, mencakup riwayat penyakit serta keluhan pasien atau anamnesis, hasil pemeriksaan laboratorium dan penunjang, diagnosis, rencana terapi atau tindakan, persetujuan tindakan jika dibutuhkan, hasil terapi, catatan observasi kondisi klinis, ringkasan catatan pulang, nama dokter penanggung jawab dan tanda tangan atau tenaga medis yang lain serta dokumen atau gambaran odontogram klinik pada pasien dengan keluhan pada gigi. Informasi tentang isi dari rekam medis harus dijaga kerahasiaannya kecuali dalam beberapa kasus seperti permintaan pasien, penelitian dan pendidikan dengan tanpa menyebut identitas pasien dan kepentingan yang lain yang berdasarkan peraturan perundang-undangan (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020a).

#### 3.2 Desain Penelitian *Cross-Sectional*

Penelitian *cross-sectional* atau belah lintang adalah penelitian yang dilakukan hanya saat observasi saja (*point time approach*) sehingga sering disebut dengan studi prevalensi atau survei. Umumnya hasil penelitian ini berupa perhitungan jumlah prevalensi atau kejadian banyaknya suatu masalah atau kasus baik lama maupun baru dalam periode tertentu saja. Penelitian ini cenderung mudah untuk dilakukan, dapat mengamati banyak parameter atau variabel, relatif tidak mahal serta dapat menghasilkan banyaknya prevalensi (Alexander & Sri Apriani, 2021)

Desain rancangan studi ini adalah belah lintang (*cross-sectional study*). Metode yang digunakan berupa deskriptif retrospektif. Penelitian dilaksanakan di instalasi farmasi salah satu rumah sakit rujukan COVID-19 di Kota Semarang pada bulan Maret sampai Agustus 2021. Tahapan-tahapan dalam studi ini meliputi perizinan penelitian, pengajuan *ethical clearance* (EC), penentuan kriteria inklusi, pengambilan data, tabulasi, pengolahan data, kemudian melakukan analisis data. Studi ini telah memperoleh *approval* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang Nomor: 269/AHW-SW/KEPK/STIFAR/EC/2021. Alur penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Gambaran Alur Penelitian

### 4. PEMBAHASAN

Setelah melakukan skrining berdasarkan kriteria inklusi, peneliti telah mengumpulkan 105 rekam medis pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di rumah sakit dari bulan Juni sampai Desember 2020. Bulan tersebut dimana kasus COVID-19 masih sangat tinggi. Berdasarkan hasil penelitian diperoleh jumlah pasien laki-laki yang menderita infeksi SARS-CoV-2 menunjukkan persentase yang lebih besar (67%) daripada perempuan (33%). Penelitian (Wulandari dkk., 2020) 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 (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020b), 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. Begitu juga di Italia, kasus terbanyak penderita COVID-19 adalah laki-laki yang mencapai angka di atas 50% (Susilo dkk., 2020). 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 dkk., 2020). Laki-laki lebih berpotensi menderita infeksi pada sindrom pernapasan akut SARS-CoV-2 yang lebih parah dibandingkan perempuan dan memiliki tingkat mortalitas yang tinggi. Selain itu, prevalensi merokok dan risiko Penyakit Paru *Obstructive Kronis* (PPOK) lebih besar

pada laki-laki. Secara umum, *ekspresi Angiotensin Converting Enzym-2 (ACE-2)* meningkat pada pria dan menurun pada wanita (Billett dkk., 2020).

Rentang usia 18-50 tahun (47%) pada penelitian ini merupakan jumlah paling tinggi terinfeksi COVID-19 kemudian diikuti rentang 51-65 tahun (37,1%). Menurut (WHO, 2020), umumnya infeksi virus ini terjadi pada usia mulai 40 tahun sehingga diharapkan pada rentang usia tersebut lebih menjaga diri dari infeksi COVID-19. 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  $\geq 70$  tahun hanya 6,4%. Berdasarkan hasil analisis data yang didapatkan, profil antikoagulan yang digunakan pada penderita infeksi SARS-CoV-2 dapat ditunjukkan pada Tabel 1.

**Tabel 1. Data Penggunaan Terapi Antikoagulan**

Antikoagulan	Persentase (%)
Enoxaparin	44,7
Fondaparinux	42,1
Heparin Na	7,90
Rivaroxaban	5,30

Berdasarkan pengolahan data menunjukkan jika persentase pemberian Enoxaparin lebih besar dibandingkan dengan yang lain. Kemudian diikuti dengan antikoagulan Fondaparinux (42,1%).

Peningkatan protombin terutama nilai D-Dimer pada pasien COVID-19 dapat risiko menyebabkan kematian. Penggunaan terapi antikoagulan dapat menurunkan risiko tersebut (Billett dkk., 2020). Manifestasi klinis yang lain seperti terjadinya peningkatan parameter inflamasi serta hiperkoagulasi. Bila kedua kondisi tersebut tidak tertangani maka berdampak terjadinya badai sitokin yang berakibat pada *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* dan komplikasi yang lain bahkan sepsi (Susilo dkk., 2020). Penggunaan heparin dapat menurunkan angka kematian pasien COVID-19 di fasilitas kesehatan rumah sakit. Hasil studi (Russo dkk., 2020) mengatakan bahwa penggunaan Fondaparinux lebih efektif dan lebih aman dibandingkan dengan Enoxaparin. Menurut observasi (Albani dkk., 2020) di suatu rumah sakit Italia menunjukkan penggunaan Enoxaparin pada pasien rawat inap memberikan efikasi yang baik, menurunkan kematian serta perawatan yang lebih intensif dibandingkan pada pasien yang tanpa menggunakan Enoxaparin.

Pedoman terbaru merekomendasikan bahwa seluruh pasien perlu diberikan terapi antikoagulan profilaksis yang dirawat di rumah sakit walaupun belum terbukti terdapat trombotosis. Alasannya untuk mencegah risiko tromboemboli pada vena pasien COVID-19 (Barnes dkk., 2020). Beberapa penelitian mengatakan jika pemberian antikoagulan dapat memberikan perbaikan kondisi penderita. Studi oleh (Tang dkk., 2020) pada

449 pasien dengan kasus berat menunjukkan adanya prognosis yang lebih baik saat pemberian heparin selama satu minggu. Pada saat itu terdapat 5 pasien yang mendapatkan dosis 10.000-15.000 unit per hari *unfractionated heparin (UFH)* serta selebihnya memperoleh Enoxaparin dengan rentang dosis 40-60 mg per hari, ternyata menggambarkan terjadinya penurunan risiko mortalitas pada pasien yang mendapatkan heparin dibandingkan dengan tanpa heparin.

Hasil studi ini menunjukkan rata-rata nilai D-Dimer pasien COVID-19 pada saat pertama kali masuk rumah sakit sebesar 1839 ng/mL sedangkan sebelum pulang dari rumah sakit nilai rata-rata tersebut turun menjadi 799,37 ng/mL. Rata-rata penurunan nilai tersebut terjadi selama 9 hari perawatan. Parameter kadar D-Dimer sangat berguna untuk memprediksi tingkat parahnya infeksi SARS-CoV-2. Pasien dengan nilai D-Dimer  $>1000$  ng/mL memiliki risiko mortalitas 20 kali lipat lebih besar daripada penderita dengan nilai D-Dimer yang lebih rendah. Penurunan nilai parameter tersebut terjadinya karena adanya pemberian terapi antikoagulan (Zhang dkk., 2020).

Pemberian antikoagulan pada penderita infeksi COVID-19 sangat bermanfaat memperbaiki prognosis serta menurunkan angka mortalitas. Peningkatan D-Dimer (3-4 kali lipat) direkomendasikan untuk dilakukan perawatan di rumah sakit sekalipun tanpa ada gejala berat sebab kondisi tersebut menunjukkan risiko trombotosis atau peningkatan generasi trombin. *International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* merekomendasikan semua pasien COVID-19 termasuk kondisi non kritis, perlu diberikan dosis pencegahan dari *Low Molecular Weight Heparin (LMWH)* kecuali jika ditemukan adanya aktivitas perdarahan yang tinggi dan kontra indikasi (Thachil dkk., 2020)

LMWH paling banyak direkomendasikan daripada UFH pada infeksi SARS-CoV-2 di fasilitas rumah sakit karena dapat meminimalkan sentuhan ketika mengambil sampel darah guna pemantauan secara berkala terhadap aPTT pada pemberian UFH (Barnes dkk., 2020; Becker, 2020). Enoxaparin merupakan golongan LMWH yang paling banyak dimanfaatkan dalam dunia klinis (Chen dkk., 2020). Obat ini diberikan secara subkutan setiap 24 jam dengan dosis untuk tromboprolifaksis risiko tinggi mencapai 40 mg (Alquwaizani dkk., 2013). Pada pasien dengan kondisi berat badan kategori obesitas, penyesuaian dosis terapi disesuaikan dengan pedoman masing-masing fasilitas kesehatan (Barnes dkk., 2020). Pada pasien yang memiliki nilai klirens kreatinin di bawah 30 mL/menit atau terdapat gangguan ginjal secara akut perlu dilakukan penyesuaian dosis LMWH atau digunakan UFH sebagai tromboprolifaksis secara subkutan dengan dosis 5000 unit setiap 8 sampai 12 jam (Miesbach & Makris, 2020).

Dalam studi (Russo dkk., 2020) menunjukkan bahwa pemberian Fondaparinux 2,5 mg tiap 24 jam memberikan efikasi yang hampir sama dengan

Enoxaparin 40 mg per 24 jam dalam prevensi kejadian tromboemboli vena pada COVID-19 (Santoliquido dkk., 2020). Di samping memiliki efek untuk mencegah trombosis, heparin juga mempunyai beberapa mekanisme lain sebagai antiinflamasi tambahan. Cara kerja heparin sebagai antiinflamasi seperti menghambat ekspresi selektin sehingga menghambat aktivitas neutrofil pada jaringan, berinteraksi bersama endotel vaskular untuk prevensi lepasnya *marker* proinflamasi, dan menghalangi proliferasi dari sel-sel otot polos dalam vaskular. Maka dari itu, adanya aktivitas antiinflamasi yang dimiliki heparin sangat berguna sebagai agen tambahan dalam mengatasi peningkatan yang bermakna dari sitokin proinflamasi (Poterucha dkk., 2017; Thachil dkk., 2020).

Penelitian ini sangat bermanfaat sebagai informasi ilmiah terkait gambaran penggunaan antikoagulan di rumah sakit sehingga dapat digunakan sebagai bahan evaluasi terkait jenis antikoagulan yang digunakan serta mengevaluasi efektivitasnya yang dilihat dari parameter D-Dimer.

## 5. KESIMPULAN

Enoxaparin merupakan antikoagulan yang paling banyak digunakan dalam terapi risiko koagulasi pasien COVID-19 diikuti dengan Fondaparinux dan Heparin Na. Evaluasi nilai D-Dimer menunjukkan terjadinya penurunan kadar dari awal pemeriksaan dan sebelum pasien keluar dari rumah sakit sehingga dapat dikatakan jika pemberian antikoagulan dapat bermanfaat menurunkan nilai D-Dimer. Oleh karena itu diharapkan mampu menurunkan risiko mortalitas serta meningkatkan perbaikan kondisi pasien.

## 6. SARAN

Beberapa saran dari peneliti terkait studi ini meliputi perlu adanya penelitian lanjutan dengan populasi subjek yang lebih besar sehingga diperoleh gambaran yang lebih luas terkait penggunaan antikoagulan di berbagai fasilitas kesehatan di Kota Semarang beserta evaluasi efektivitasnya. Kedua, studi selanjutnya dapat dilakukan penelitian dengan parameter yang lebih banyak lagi yang berhubungan dengan terapi COVID-19.

## 7. DAFTAR PUSTAKA

Albani, F., Sepe, L., Fusina, F., Prezioso, C., Baronio, M., Caminiti, F., Di Maio, A., Faggian, B., Franceschetti, M. E., Massari, M., Salvaggio, M., & Natalini, G. 2020. Thromboprophylaxis with enoxaparin is associated with a lower death rate in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection. A cohort study. *EClinicalMedicine*, 27, 100562. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100562>

Alexander, Sri Apriani, M. 2021. Hubungan antara pengetahuan dengan keikutsertaan pada kelas ibu hamil di Puskesmas Wajok Hulu Kabupaten Mempawah Tahun 2019. *Jurnal\_Kebidanan*, 10(1),

502–509. [https://doi.org/10.33486/jurnal\\_kebidanan.v10i1.119](https://doi.org/10.33486/jurnal_kebidanan.v10i1.119)

Alquwaizani, M., Buckley, L., Adams, C., & Fanikos, J. 2013. Anticoagulants: A review of the pharmacology, dosing, and complications. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, 1(2), 83–97. <https://doi.org/10.1007/s40138-013-0014-6>

Ayerbe, L., Risco, C., & Ayis, S. 2020. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(2), 298–301. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02162-z>

Barnes, G. D., Burnett, A., Allen, A., Blumenstein, M., Clark, N. P., Cuker, A., Dager, W. E., Deitelzweig, S. B., Ellsworth, S., Garcia, D., Kaatz, S., & Minichiello, T. 2020. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the Covid-19 pandemic: Interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(1), 72–81. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>

Becker, R. C. 2020. Covid-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(1), 54–67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>

Billett, H. H., Reyes-Gil, M., Szymanski, J., Ikemura, K., Stahl, L. R., Lo, Y., Rahman, S., Gonzalez-Lugo, J. D., Kushnir, M., Barouqa, M., Golestaneh, L., & Bellin, E. 2020. Anticoagulation in COVID-19: Effect of enoxaparin, heparin, and apixaban on mortality. *Thrombosis and Haemostasis*, 120(12), 1691–1699. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720978>

Carsana, L., Sonzogni, A., Nasr, A., Rossi, R. S., Pellegrinelli, A., Zerbi, P., Rech, R., Colombo, R., Antinori, S., Corbellino, M., Galli, M., Catena, E., Tosoni, A., Gianatti, A., & Nebuloni, M. 2020. Pulmonary post-mortem findings in a series of Covid-19 cases from northern Italy: A two-centre descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(10), 1135–1140. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)

Cattaneo, M., Bertinato, E. M., Birocchi, S., Brizio, C., Malavolta, D., Manzoni, M., Muscarella, G., & Orlandi, M. 2020. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in Covid-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thrombosis and Haemostasis*, 120(08), 1230–1232. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712097>

Chandra, A., Chakraborty, U., Ghosh, S., & Dasgupta, S. 2021. Anticoagulation in Covid-19: Current concepts and controversies. *Postgraduate Medical Journal*, 0, 1–8. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-139923>

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T.,

- Zhang, X., & Zhang, L. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
- Farghaly, S., & Makboul, 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), 23. <https://doi.org/10.1186/s43055-021-00408-1>
- Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., Wu, K., Li, J., Liu, X., & Zhu, C. 2020. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1116–1120. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>
- Jose, R. J., & Manuel, A. 2020. Covid-19 cytokine storm: The interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(6), e46–e47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2020a. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor: HK.01.07/MENKES/312/2020 Tentang Standar Profesi Perekam Medis dan Informasi Kesehatan*.
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2020b. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MenKes/413/2020 Tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Disease 2019 (Covid-19)*. In *MenKes/413/2020* (Vol. 2019).
- Khartabil, T. A., Russcher, H., van der Ven, A., & de Rijke, Y. B. 2020. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in Covid-19 patients. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(6), 415–431. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1774736>
- Kollias, A., Kyriakoulis, K. G., Dimakakos, E., Poulakou, G., Stergiou, G. S., & Syrigos, K. 2020. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in Covid-19 patients: emerging evidence and call for action. *British Journal of Haematology*, 189(5), 846–847. <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>
- Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., Kucher, N., Studt, J.-D., Sacco, C., Bertuzzi, A., Sandri, M. T., & Barco, S. 2020. Venous and arterial thromboembolic complications in Covid-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, 191, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
- Miesbach, W., & Makris, M. 2020. Covid-19: Coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 107602962093814. <https://doi.org/10.1177/1076029620938149>
- Peta Sebaran Covid-19. 2020. *Infografis COVID-19 (31 Maret 2020) - Berita Terkini - Covid19*. <https://covid19.go.id/>
- Poterucha, T. J., Libby, P., & Goldhaber, S. Z. 2017. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thrombosis and Haemostasis*, 117(03), 437–444. <https://doi.org/10.1160/TH16-08-0620>
- 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., Castaldo, G., & Di Micco, P. 2020. Thromboprophylaxis with fondaparinux vs. enoxaparin in hospitalized Covid-19 patients: A multicenter Italian observational study. *Frontiers in Medicine*, 7, 1–5. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.569567>
- 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14992>
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Herikurniawan, H., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E. J., Chen, L. K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C. O. M., & Yuniastuti, E. 2020. Coronavirus disease 2019: Tinjauan literatur terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), 45. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i1.415>
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. 2020. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., & Iba, T. 2020. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5), 1023–1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. 2020. Endothelial cell infection and endotheliitis in Covid-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417–1418.

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)  
WHO. 2020. *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic*. WHO.Int. [https://covid19.who.int/%0Ahttps://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwnK36BRBVEiwAsMT8WJ3y00\\_BUzvrLsvb13uthuoTH\\_Occ45gyEUbpYRyEqAzll3aZB6TYxoCcM0QAvD\\_BwE](https://covid19.who.int/%0Ahttps://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwnK36BRBVEiwAsMT8WJ3y00_BUzvrLsvb13uthuoTH_Occ45gyEUbpYRyEqAzll3aZB6TYxoCcM0QAvD_BwE)
- Wichmann, D., Sperhake, J.-P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., Heinrich, F., Mushumba, H., Kniep, I., Schröder, A. S., Burdelski, C., de Heer, G., Nierhaus, A., Frings, D., Pfefferle, S., Becker, H., Bredereke-Wiedling, H., de Weerth, A., Paschen, H.-R., ... Kluge, S. 2020. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with Covid-19. *Annals of Internal Medicine*, 173(4), 268–277. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Wulandari, A., Rahman, F., Pujianti, N., Sari, A. R., Laily, N., Anggraini, L., Muddin, F. I., Ridwan, A. M., Anhar, V. Y., Azmiyannoor, M., & Prasetyo, D. B. 2020. Hubungan karakteristik individu dengan pengetahuan tentang pencegahan Coronavirus disease 2019 pada masyarakat di Kalimantan Selatan. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 15(1), 42. <https://doi.org/10.26714/jkmi.15.1.2020.42-46>
- Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., Chen, X., Chen, S., Yu, K., Huang, Z., & Hu, B. 2020. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in Covid-19 patients: a case control study. *Journal of Intensive Care*, 8(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>
- Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., Chen, H., Ding, X., Zhao, H., Zhang, H., Wang, C., Zhao, J., Sun, X., Tian, R., Wu, W., Wu, D., Ma, J., Chen, Y., Zhang, D., ... Zhang, S. 2020. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(17), e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini dapat dilaksanakan atas bantuan dan dukungan dana dari Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi-Direktorat Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi melalui skema Hibah Penelitian Tahun Tunggal Penelitian Dasar dan Pembinaan Tahun Anggaran 2021 dengan Nomor SK Penelitian Dasar: 1867/E4/AK.04/2021 dan Nomor Kontrak Penelitian Tahun Tunggal Penelitian Dasar: 067/E4.1/AK.04.PT/2021