

## **STUDI TERAPI OBAT ANTIKOAGULAN PADA RESPONDEN POSITIF COVID-19 RAWAT INAP DI RSUD GAMBIRAN KEDIRI TAHUN 2021**

Fentyana Dwi Rilawati<sup>1</sup>, Lelly Winduhani Astuti<sup>2</sup>, Yulia Caesar Ayu Siwi<sup>3</sup>  
<sup>1,2,3</sup> Fakultas Farmasi IIK Bhakti Wiyata Kediri  
[fentyana.dwi@iik.ac.id](mailto:fentyana.dwi@iik.ac.id)

### **ABSTRAK**

COVID-19 yaitu penyakit akibat mikroorganisme menyerang sistem pernafasan, penyebabnya yaitu infeksi virus corona-2 (SARS-CoV-2) yang dapat menular ke manusia dan menjadi pandemi sejak tahun 2020. Salah satu efek COVID-19 adalah hiperkoagulabilitas. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pola kegunaan dan efektivitas terapi antikoagulan pada responden positif COVID-19 di ruang khusus isolasi RSUD Gampilan pada bulan Januari hingga Desember 2021. Desain penelitian yaitu observasional analitik retrospektif dengan desain cross-substudy dengan sampel sebanyak 95 pasien. Penelitian menunjukkan bahwa heparin (74,74%) merupakan antikoagulan yang paling umum digunakan dan dosis yang umum diberikan atau diresepkan pada pasien adalah 2 x 5000 IU (36,62%). Rute pemberian ketiga antikoagulan yang dipilih adalah pemberian subkutan atau dibagian hipodermis (100%), dan durasi pemberian yang paling umum adalah 4 hingga 6 hari (49,47%). Rerata penurunan D-dimer setelah pemberian antikoagulan adalah 1,411 µg/l pada kelompok pasien yang mengonsumsi heparin, 2,607 µg/l pada kelompok pasien yang mengonsumsi enoxaparin, dan 2,607 µg/l pada kelompok pasien yang mengonsumsi fondaparinux kelompok itu adalah 2.855 µg/l. Hasil uji statistik didapatkan terjadi perbedaan yang signifikan pada data D-dimer sebelum dan sesudah diterapi dengan diberikan antikoagulan untuk tiga kelompok responden dengan nilai sig sebesar (P<0,05).

**Kata kunci : Covid -19, D-dimer, Antikoagulan**

### **PENDAHULUAN**

COVID-19 yaitu suatu infeksi mikroorganisme yang menyerang sistem pernafasan, penyebabnya yaitu infeksi virus corona-2 (SARS-CoV-2) yang dapat menular ke manusia dan menjadi pandemi sejak tahun 2020. (WHO, 2020; Levani, et al., 2021). Pada tanggal 15 November 2022 penderitanya sebesar 631.935.687, dengan 6.588.850 kematian di 234 negara. Saat ini, terdapat 6.565.912 kasus infeksi virus corona yang terkonfirmasi di Indonesia, dan angka kematian sebanyak 159.158 orang. Tahun 2021 merupakan tahun dengan penyebaran COVID-19

tertinggi dan stabil dibandingkan tahun 2020 dan 2022. Berdasarkan data tersebut, pada 1 Januari 2021 terdapat 8.072 kasus baru dengan rata-rata sebanyak 7.310 kasus setiap 7 hari; mulai tanggal 1 Januari 2022 terjadi penurunan kasus (274 kasus baru dengan rata-rata 6,1 kasus setiap 7 hari (Satgas COVID-19, 2022).

Penderita di Indonesia berdasarkan data statistik penyebaran COVID-19 sebagian besar mengalami hiperkoagulabilitas, yaitu keadaan kekentalan darah akibat perkembangan peradangan akut dan kerusakan endotel dari infeksi virus (Cui *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020). Proses pelepasan serta replikasi SARS-CoV-2 menyebabkan adanya sitokin berlebihan (badai) dan terjadi sistemik hiperinflamasi sehingga meningkatkan komplikasi koagulopati, seperti tromboemboli dan trombosis (Willim, *et al.*, 2020).

D-dimer juga diperlukan untuk marker hiperkoagulabilitas dalam uji klinis pada penderita COVID-19 mulai kondisi sedang sampai parah. Keadaan ini menunjukkan bahwa adanya kejadian hiperinflamasi dan zat prokoagulan yang dialami pasien (Lodigiani, *et al.*, 2020). Hasil menunjukkan untuk 94 penderita positif COVID-19 pada penelitian Han menunjukkan kadar D-dimer lebih rendah pada kelompok kontrol (sehat) dibanding pasien SARS-CoV-2 (Han *et al.*, 2020), Hal ini menunjukkan bahwa pasien mengalami penurunan fungsi koagulasi yang signifikan dibandingkan dengan orang sehat (Yao *et al.*, 2020).

Panduan penatalaksanaan penyakit COVID-19 oleh Ikatan Dokter Paru, Kardiovaskular, dan Indonesia Indonesia menganjurkan pemberian terapi antikoagulan pada penderita COVID-19 baik kondisi sedang sampai berat, bila ada kontraindikasi adanya perdarahan aktif atau trombositopenia berat, antikoagulasi profilaksis dianjurkan untuk penderita COVID-19 dengan kondisi sedang sampai berat yang di rawat inap RS. Sebelum memberikan terapi antikoagulasi, pasien COVID-19 wajib dipantau adanya kelainan pada organ dan adanya komorbid untuk menentukan risiko perdarahan dan sifatnya (Buku Pedoman COVID-19, 2022).

Peneliti ingin mengetahui penggunaan terapi obat antikoagulan pada pasien COVID-19 untuk menganalisis pola dari terapi antikoagulan di RS Gambiran Kota Kediri serta memberi manfaat khususnya di bidang pengobatan dan kefarmasian terkait pola terapi penggunaan dan keberhasilan obat antikoagulan untuk responden

positif COVID-19 yang dirawat inap di RSUD Gambiran Kediri dengan parameter hasil laboratorium nilai D-Dimer tinggi atau diatas normal.

#### **METODE PENELITIAN**

Desain Penelitian dengan metode observasional analitik yang bersifat retrospektif berdesain rancangan belah lintang.

Populasi penelitian ini yaitu data Responden positif COVID-19 rawat inap di RS Gambiran yang terkonfirmasi positif dengan diperiksa RT-PCR swab di RSUD Gambiran pada periode Januari - Desember 2021 dan sampel adalah pasien di RSUD Gambiran yang termasuk sesuai kriteria yang diinginkan oleh peneliti. Hasil penelitian yang diperoleh diuji dengan uji komparatif efektivitas penggunaan antikoagulan terhadap kadar D-Dimer pre dan post digunakan aplikasi pengolahan data statistik SPSS 24.

#### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Hasil studi terapi obat antikoagulan pada penderita COVID-19 rawat inap di RSUD Gambiran Kota Kediri pada tahun 2021 didapatkan 95 responden masuk ke kriteria inklusi, Subyek penelitian laki – laki (52,63%) dan wanita (47,37%), hal ini sama dengan penelitian terkait infeksi SARS-CoV terdapat perbedaan risiko keparahan penyakit bahkan sampai kematian pada pria yang lebih tinggi dibandingkan wanita. Hal ini dipengaruhi hormon testosteron mempunyai pengaruh immunosupresif sebaliknya pada wanita, hormon estrogen mempengaruhi adanya peningkatan sistem imun tubuh (Nasiri *et al.*, 2020). Kejadian COVID-19 pada wanita dipengaruhi kemampuan hormon estrogen dan kromosom X sehingga dapat menurunkan kasus COVID-19 (Chen *et al.*, 2020), kromosom X pada wanita mempunyai allele pada lokasi Angiotensin Converting Enzym-2 (ACE2) yang mempengaruhi adanya resistensi pada virus SARS-CoV-2 (Nasiri *et al.*, 2020).

Faktor-faktor keparahan penyakit COVID-19 yaitu merokok dan tingkat keparahan dari komorbid. Perokok mempunyai kemampuan ekspresi enzim yang dapat mengubah ACE2 lebih tinggi (Nasiri, 2020), ekspresi (ACE-2) lebih tinggi di pria dibandingkan wanita (Billett *et al.*, 2020), hal ini menyebabkan orang yang riwayat rokok aktif memiliki faktor terinfeksi COVID-19 yang lebih tinggi (Nasiri,

2020). Kategori pengelompokan usia menunjukkan bahwa usia yang paling banyak terinfeksi / terpapar COVID-19 adalah rentang usia 55 – 64 tahun yaitu sebanyak 29 pasien (30,53%), kejadian infeksi COVID-19 pada lansia tentunya lebih berisiko tinggi (Kai Liu *et al.*, 2020), factor ini disebabkan adanya penyakit degeneratif yang lebih tinggi pada lansia dan berisiko terjadinya adanya penurunan system imun dibandingkan usia produktif (Hidayani, 2020).

Hasil penelitian didapatkan bahwa semua responden yang diambil data nya secara retrospektif, semuanya mendapatkan terapi antikoagulan atau memenuhi kriteria inklusi dengan 71 pasien diantaranya mendapat antikoagulan heparin, 15 pasien mendapat antikoagulan enoxaparin dan 9 pasien mendapatkan antikoagulan fondaparinux (Tabel 1).

Tabel 1. Pola penggunaan antikoagulan berdasarkan jenis

<b>Pola Penggunaan Antikoagulan</b>	<b>Jumlah Pasien</b>	<b>Presentase (%)</b>
<b>Jenis Antikoagulan</b>		
Heparin	71	74,74
Enoxaparin	15	15,79
Fondaparinux	9	9,47
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>100</b>

Jenis antikoagulan terbanyak pada penelitian yaitu Heparin, penggunaan *unfractionated heparin* dalam pengobatan koagulopati terkait COVID-19 lebih efektif dalam mengurangi risiko intubasi dan kematian daripada enoxaparin pada dosis profilaksis (Oliyntyk *et al.*, 2021). Selain mengurangi efek kejadian trombotik, antikoagulan heparin punya mekanisme antiinflamasi. Proses kerja antikoagulan heparin dapat menjadi antiinflamasi dengan cara mencegah ekspresi selektin, hal ini mempengaruhi penghambatan kemampuan kerja sel darah putih neutrofil di jaringan, heparin juga dapat bergabung dengan sel endotel vaskular sehingga dapat memprevensi pelepasan penanda proinflamasi, dan mencegah adanya proliferasi sel otot polos di pembuluh darah (vascular). Aktivitas anti inflamasi heparin ini memiliki kegunaan untuk mengatasi sitokin proinflamasi yang tinggi kadarnya dan meningkat (; Thachil *et al.*, 2020, Poterucha *et al.*, 2017).

Selain dari segi farmakologis, pemilihan terapi antikoagulan yang diberikan kepada pasien tidak terlepas dari penyesuaian terhadap kondisi klinis pasien, jumlah ketersediaan obat dan aspek ekonomi. Menurut Buku Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 4, heparin dapat digunakan untuk penderita COVID-19 yang opname berstatus gejala sedang, berat sampai kondisi kritis dengan jumlah trombosit  $> 25.000/\text{mm}^3$ . ACCP (*American College of Chest Physicians*) menyebutkan bahwa UFH mungkin lebih disukai pada pasien dengan risiko gagal ginjal. Demikian pula, ACF (Forum Antikoagulasi) yang merekomendasikan UFH daripada (Low Molecular Weight Heparin) LMWH untuk penderita COVID-19 berklirens kadar kreatinin  $< 15\text{-}30$  (mL/menit) atau memiliki indikasi gangguan ginjal akut (Flaczyk *et al.*, 2020), pada kondisi ini pemberian terapinya disesuaikan dosis atau memakai terapi UFH untuk tromboprolifaksis berkadar 5000 IU dengan waktu tiap delapan sampai 12 jam sekali, dan diinjeksikan melalui subkutan (Miesbach and Makris, 2020). Disamping itu, berdasarkan hasil penelitian, didapatkan bahwa jumlah ketersediaan obat antikoagulan yang paling banyak di RSUD Gambiran didominasi oleh Heparin.

Dilihat dari segi biaya, heparin memiliki harga yang lebih murah dibandingkan dengan enoxaparin dan fondaparinux. Harga yang ditetapkan untuk antikoagulan heparin adalah Rp.61.588/ 25.000iu, dapat digunakan 2 hingga 5 kali pemakaian. Sedangkan harga yang ditetapkan untuk enoxaparin dan fondaparinux masing – masing adalah Rp.102.000/0,4cc dan Rp.298.000/2,5mg, hanya dapat digunakan 1 kali pemakaian.

Studi pengaruh antikoagulan heparin dan LMWH mampu menyebabkan adanya pencegahan infeksi virus SARS-CoV-2 untuk bereplikasi dan menginfeksi ke sel inang (Tandon *et al.*, 2021). Protein S yang dimiliki virus SARS-CoV-2 akan bergabung bersama molekul reseptor ACE-2 dan HSPG dan berikatan dengan RBD. Terapi antikoagulan heparin berefek adanya persaingan dengan HSPG untuk berikatan dengan virus SARS-CoV- 2 sehingga mencegah adanya penempelan SARS-CoV=2 di dinding permukaan sel dan berakibat pengurangan virus masuk bahkan tidak ada (Salazar *et al.*, 2020).

Enoxaparin adalah antikoagulan LMWH yang dapat dijadikan sebagai tromboprolifaksis untuk penderita COVID-19 berkondisi sedang sampai kondisi kritis yang opname di RS, untuk penderita COVID-19 kondisi kritis, pada kondisi ringan yang opname dengan komorbid (Buku Pedoman Tatalaksana Covid, 2022). Regimen LMWH mungkin lebih disukai untuk mengurangi dosis yang terlewat terkait dengan hasil yang lebih buruk, mengurangi paparan petugas kesehatan, dan menghemat alat pelindung diri karena keuntungan LMWH dibandingkan UFH adalah injeksi sekali vs dua kali atau lebih (Flaczyk et al., 2020). Pemberian Enoksaparin tidak dianjurkan pada kondisi pasien komorbid gagal ginjal baik untuk derajat ringan hingga sedang (Buku Pedoman Tatalaksana Covid, 2022). Pemberian terapi LMWH untuk penderita dengan komorbid disfungsi ginjal ( $CrCl < 15$  mL/min) tidak dianjurkan untuk diterapi (Tambunan *et al.*, 2019), untuk penggantinya yaitu terapi UFH. LMWH akan dikeluarkan lewat ginjal, hal ini menjadikan adanya akumulasi obat yang menyebabkan kejadian perdarahan terutama pasien komorbid gangguan disfungsi ginjal (Crowther and Lim, 2016).

Tabel 2. Pola penggunaan antikoagulan berdasarkan dosis

Jenis dan Dosis Antikoagulan	Jumlah Pasien	Presentase (%)
Heparin		
1 x 5000 iu	11	15,49
2 x 5000 iu	26	36,62
3 x 5000 iu	20	28,17
2 x 7500 iu	3	4,23
3 x 7500 iu	11	15,49
Enoxaparin		
1 x 0,4 cc	4	26,67
2 x 0,4 cc	11	73,33
Fondaparinux		
1 x 2,5 mg	9	100
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>100</b>

Hasil penelitian menunjukkan terdapat variasi pemberian dosis pada antikoagulan heparin dan enoxaparin. Terapi heparin dan enoxaparin diberikan sesuai dosis BMI dan CrCl (Tambunan *et al.*, 2019). Responden dengan Berat Masa Indeks  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> dapat berefek pada distribusi obat, solusinya diberikan

terapi dosis lebih tinggi (Patel *et al.*, 2011). Terapi antikoagulan per satu hari didasari dosis antikoagulan yang disesuaikan kondisi pasien, yaitu pemberian terapi baik kadar dosis dan lama terapi obat yang optimal akan diatur Dokter Penanggung Jawab Pasien berdasarkan penyesuaian terhadap gejala klinis dan adanya penentuan marker koagulasi pasien (Srivastava *et al.*, 2020).

Saran dari Perhimpunan Dokter untuk terapi obat antikoagulan pasien COVID-19 yang sangat dianjurkan adalah LMWH. Dosis LMWH standar yaitu sebesar 40 mg yang diberikan di bagian hypodermis sebanyak 1 kali perhari atau menggunakan UFH dosis 5000 unit yang diberikan di bagian hypodermis sebanyak 2 kali perhari (IDI, 2020) pada pasien yang opname rawat inap. Untuk penderita Covid-19 yang berkondisi kritis, terapi pemberian dosis LMWH 2 x 0,4 cc (40 mg) dapat dipertimbangkan. ACCP Guidelines menyebutkan terapi pemberian heparin diberikan lewat lapisan hipdermis dengan kadar kecil(5.000 IU 12 jam sekali) dan dosis sedang (12.500 - 15.000 IU 12 jam sekali). Fondaparinuks pada dosis standar (1 x 2,5 mg) dapat diterapi sebagai tromboprolifaksis pada penderita COVID-19 opname di RS, hal ini tidak dianjurkan untuk responden COVID-19 bergejala kritis karena seringnya berakibat pada perubahan fungsi ginjal (Buku Pedoman Tatalaksana Covid, 2022).

Tabel 3. Pola penggunaan antikoagulan berdasarkan rute dan lama pemberian

<b>Pola Penggunaan Antikoagulan</b>	<b>Jumlah Pasien</b>	<b>Presentase (%)</b>
<b>Rute pemberian</b>		
Subcutan	95	100
<b>Lama pemberian (Hari)</b>		
1 – 3	24	25,26
4 - 6	47	49,47
7 - 9	18	18,95
> 10	6	6,32
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>100</b>

Hasil penelitian (Tabel 3) menunjukkan terapi untuk tiga jenis antikoagulan pasien COVID-19 diberikan melalui subkutan (100%), terapi ini lebih dianjurkan terutama pada pasien Covid-19 karena pemberian injeksi dapat dihentikan sewaktu-

waktu dan juga tidak menimbulkan kontraindikasi dengan obat yang diberikan bila secara oral untuk pasien COVID-19 (Gomez *et al.*, 2020). Pemberian obat secara injeksi akan meningkatkan efektifitas langsung tingkat lama penyerapan dan bioavailabilitas (Alagga *et al.*, 2021). Pemberian injeksi terapi subkutan ditentukan sesuai tingkat tingginya bioavailabilitasnya dan kemampuan kerjaaktivitas yang lebih cepat daripada terapi obat secara oral (Usach I *et al.*, 2019). Antikoagulan yang diberikan secara oral kurang efektif bioavailabilitas dan onset efek obatnya lebih lambat dibandingkan obat melalui injeksi, hal ini karena kondisi pasien COVID-19 pada tahun 2021 pandemi yang masih sedikit vaksin berdampak risiko perburukan klinis cepat (Usach I *et al.*, 2019 ; Moores *et al.*, 2020).

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan lama waktu pemberian obat antikoagulan pada penerita COVID-19. Lama pemberian obat antikoagulan dibagi menjadi 4 (1 sampai 3 hari, 4 sampai 6 hari, 7 sampai 9 hari dan diatas 10 hari. Hasil penelitian menunjukkan terapi antikoagulan terbanyak pada 4-6 hari, yaitu sebanyak 47 pasien (49,47%). Hal ini sesuai anjuran consensus ahli yaitu waktu terapi antikoagulan paling maksimila yaitu selama 5 hari dan diperpanjang bila ada indikasi jelas (Ionescu F *et al.*, 2021). Pada penelitian Srivastava *et al.* dari India menyatakan dosis antikoagulan dan lama pemberian optimal dapat ditentukan optimal sesuai dengan pemantauan rutin parameter koagulasi pasien (Srivastava S., 2020). Lama terapi antikoagulan profilaksis yaitu waktu pasien opname di RS, bila keadaan pasien membaik dan dapat bergerak secara aktif. Hasil terapi secara berkala tidak melihatkan resiko trombosis tinggi sehingga penggunaan terapi antikoagulan profilaksis boleh segeera dihentikan (Perhimpunan Trombosis Hemostasis Indonesia. 2018).

Hasil penelitian untuk uji regresi logistik biner pemberian obat antikoagulan (berdasarkan jenis pemberian terapi antikoagulan, waktu lamanya terapi dan rute terapi antikoagulan yang diberikan), hasil menunjukkan variabel terapi antikoagulan dan lamanya pengobatan memperlihatkan pengaruh bermakna ( $p < 0,05$ ) pada penurunan kadar D-Dimer, hasil ini sesuai penelitian Setiadi, 2022 yaitu tidak ada



efek perbedaan lama pemberian terapi antikoagulan dengan adanya penurunan nilai D-Dimer untuk penderita COVID-19.

Tabel 4. Kadar penurunan D-dimer pada ketiga kelompok

<b>Jenis antikoagulan</b>	<b>Rata – rata selisih penurunan (µg/l)</b>
Heparin	1,411
Enoxaparin	2,607
Fondaparinux	2,855

Hasil diatas menunjukkan perbedaan penurunan nilai d-dimer pada 3 kelompok obat terapi antikoagulan. Hasil terapi antikoagulan heparin nilai rata-rata selisih D-dimer untuk 71 pasien sebanyak 1,411. Hasil terapi antikoagulan enoxaparin, rata – rata penurunan d-dimer dari 15 data subyek penelitian yang masuk kriteria inklusi adalah sebesar 2.607. Sedangkan pada Terapi antikoagulan fondaparinux, nilainya dari 9 pasien adalah sebesar 2,855. Berdasarkan hasil perhitungan nilai selisih penurunan rata-rata nilai D-Dimer dari ketiga kelompok, dapat disimpulkan bahwa fondaparinux lebih efektif dibandingkan dengan heparin dan enoxaparin dalam menurunkan kadar D-Dimer pasien.

Hasil penelitian pada tabel 4 sama dengan penelitian dilakukan Novianti *et al.*, 2022 yaitu antikoagulan terbaik dalam menurunkan kadar D-dimer pada golongan pasien yang diberi terapi fondaparinux sebanyak 1x perhari, ini terjadi karena fondaparinux lebih manjur kemampuannya untuk pencegahan VTE pada pasien ini (Novianti *et al.*, 2022). Penelitian oleh Kumar *et al.*, (2019), obat ini merupakan antikoagulan dengan efektivitas kerja penghambat yang selektif pada kerja secara tidak langsung pada antithrombin-dependent factor Xa. Fondaparinux berefek yang lebih efektif bila dibanding LMWH untuk mencegah VTE.

Dosis pemberian antikoagulan Fondaparinux sebanyak 2,5 mg sehari sebanyak 1x untuk penderita Covid-19 telah terbukti ampuh dan sangat cocok dan tidak ada efek negatif untuk pasien (Russo *et al.*, 2020). Waktu paruh Fondaparinux sebesar lima belas sampai delapan belas jam, daya serap Fondaparinux yang diberikan injeksi dibagian hipodermis memiliki efek lebih cepat, aman dan sesuai dengan dosis mandiri (Turpie, 2006).

Tabel 5. Hasil Uji Normalitas

Jenis Antikoagulan	Sig.
Heparin	0,000
Enoxaparin	0,006
Fondaparinux	0,200

Pada tabel menunjukkan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* yang didapatkan pada kelompok heparin dan enoxaparin dengan nilai sig 0,000 dan 0,006 ( $P < 0,05$ ). Hasil ini menunjukkan kelompok pasien terapi heparin dan enoxaparin berdistribusi normal. Kelompok pasien terapi fondaparinux menunjukkan nilai diatas 0,05. Uji statistik dilanjutkan yaitu untuk uji komparatif antara kadar D-dimer dengan terapi antikoagulan heparin dan enoxaparin menggunakan uji non parametrik *Wilcoxon Signed Ranks*, sedangkan terapi kelompok fondaparinux dengan uji parametrik *uji Paired T test*. Uji tersebut dilakukan sebelum dan setelah terapi.

Tabel 6. Hasil Uji Statistic D-Dimer untuk Terapi 3 Macam Obat Antikoagulan

Jenis Obat	Uji statistik	Sig
Heparin	<i>Wilcoxon Signed Ranks</i>	0,000
Enoxaparin	<i>Wilcoxon Signed Ranks</i>	0,001
Fondaparinux	<i>Paired T test</i>	0,009

Hasil uji statistic nilai Sig. *Wilcoxon Signed Ranks* pada kelompok heparin dan enoxaparin adalah dibawah 0,05. Nilai Sig. kelompok fondaparinux dengan uji *Paired T test* dibawah 0,05. Hasil uji data D-dimer sebelum dan sesudah terapi obat antikoagulan dari 3 kelompok (heparin, enoxaparin dan fondaparinux) memperlihatkan hasil terdapat perbedaan bermakna.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian terhadap 95 sampel responden dengan konfirmasi positif pasien Covid-19 terkait pola penggunaan dan efektivitas terapi antikoagulan di RSUD Gambiran Kota Kediri pada tahun 2021, dapat disimpulkan bahwa :

1. Terapi obat antikoagulan yang terbanyak dipakai adalah Heparin sebanyak 71 pasien (74,74%) dengan dosis yang sering diberikan atau diresepkan untuk pasien adalah 2 x 5000 iu (36,62%). Rute yang dipilih untuk pemberian ketiga

jenis antikoagulan pada pasien COVID-19 adalah secara subcutan (100%) dengan lama terapi antikoagulan terbanyak terdapat pada lama terapi 4-6 hari (49,47%).

2. Pemeriksaan terhadap kadar uji data D-dimer sebelum dan sesudah terapi antikoagulan dari 3 obat antikoagulan (heparin, enoxaparin dan fondaparinux) memperlihatkan hasil terdapat perbedaan bermakna ( $P < 0,05$ ).

## DAFTAR PUSTAKA

- Alagga, A.A. and Gupta V, 2021, *Drug Absorption. StatPearls Publ Isl.* Vol. 5-8
- Billet, H.H, Gil- M.R., Symanski, J., Ikemura, K., et al., 2020. *Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality, Thromb Haemost, Epub*, Vol. 120 No. 12, 1691–1699
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., et al., 2020. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study, Lancet, Epub*, Vol. 395 No.10223, p.507– 513.
- Crowther, M. and Lim W., 2016, *Use of Low Molecular Weight Heparins in Patients with Renal Failure; Time to Re-evaluate Our Preconceptions, J Gen Intern Med*, Vol. 31 No.2:p.147–148
- Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S., and Wang, F., 2020. *Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia, J Thromb Haemost, Epub*, Vol. 18 No. 6, p.1421–1424.
- Riset Kesehatan Dasar, 2010. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI
- Flaczyk1 A, Rachel P. R., Clay T. R., Brittany, K. B.K. et al., 2020. *Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations, Crit Care*, Vol. 24:p.559.
- Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., Wu, K., et al., C., 2020. *Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. CCLM*, Vol.58 No. 7, p.1116–1120.
- Hidayani, W. R., 2020. Faktor Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan COVID 19 : Literatur Review JUKMAS, Vol.4 No. 2, p.120–134.
- IDI. 2020. Rekomendasi IDI Pemberian Antikoagulan Profilaksis pada Paisein Covid-19 yang Dirawat di Rumah Sakit. Jakarta
- Ionescu F, Jaiyesimi I, Petrescu I, Laweler, P.R., et al., 2021. *Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A*

- retrospective propensity score-weighted analysis. Eur J Haematol. Vol.106 No.2: p.165- 174.*
- Liu, K., Chen, Y., Lin, R. and Han, K., 2020. *Clinical Features of Covid-19 in Elderly Patients; a Comparison with Young and Middle-aged Patients. J Infect, Vol. 80 No.6: p.e14-e18*
- Kumar, C. V. S., Mukherjee, S., Harne, P. S., Subedi, A., *et al.*, 2019. *Novelty in the Gut: A Systematic Review Analysis of the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. BMJ Open Gastroenterology, Vol. 7(e000417), p.1– 9.*
- Levali, Y., Prastya, A. D. and Mawaddatunnadila, S., 2021. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi, Jurnal Kedokteran dan Kesehatan, Vol.17 No.1, p. 44-57.*
- Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., Kucher, N., Studt, J.-D., Sacco, C., Bertuzzi, A., Sandri, M. T., and Barco, S. *et al.*, 2020. *Venous and arterial thromboembolic complications in Covid-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thrombosis Research, Vol.191, p.9–14.*
- Miesbach, W. and Makris M., 2020. *Covid-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. SagePub- Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. Vol. :26:*
- Moore LK, Tritschler T, Brosnahan S, *et al.*, 2020 *Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. Vol.158 No. 3 :p.1143-1163.*
- Nasiri, M.J., Haddadi, S., Tahvildari, A., Farsi, Y., Arbabi, M., *et al.*, 2020. *Covid-19 Clinical Characteristic, and Sex-Specific Risk of Mortality : Systemic Review and Meta-Analysis. Front. Med., Vol. 7, No. 459, p. 1-10.*
- Azizah, N.F., Faizah, R.N., Primasanti, D., Prihartini, I.K dan Romadhian, I.G., 2022. *Efektifitas Penggunaan Enoxaparin dan Fondaparinux Sebagai Antikoagulan Pada Pasien COVID-19 di RSUD Sidoarjo. Majalah Farmaseutik Vol. 18 No. 1*
- Oliynyk O, Barg W, Slifirczyk A, Oliynyk Y, *et al.*, 2021. *Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy, Life, Vol.11, 1032.*
- Patel, J.P., Roberts, L.N. and Arya, R., 2011. *Anticoagulating Obese Patients In The Modern Era. Br J Haematol. Vol.155 No. 2: p.137–49.*
- Perhimpunan Trombosis Hemostasis Indonesia. 2018, *Panduan Nasional Tromboemboli Vena Vol. 1-101.*
- Poterucha, T. J., Libby, P., and Goldhaber, S. Z., 2017. *More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? Thrombosis and Haemostasis, Vol.117 No. 03, 437–444.*
- Russo, V., Cardillo, G., Viggiano, G.V., Mangiacapra, S., *et al.*, 2020. *Fondaparinux Use in Patients With COVID-19: A Preliminary Multicenter Real-World Experience. J Cardiovasc Pharmacol: Vol 76, No. 4*
- Salazar, J. Barochiner W.E., 2020. *SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. AnnOncol. Vol. 2, p.5*

- Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2022. Percepatan Penanganan COVID-19 di Indonesia, Jakarta
- Setiadi, F., Panjaitan, D., dan Aviatin, M., 2022. *Effect of Anticoagulant Use on Reducing D-Dimer in COVID-19 Patients. The Indonesian Journal Of Infectious Disease*, Vol. 8 No.2. STIKES Prima Indonesia.
- Spyropoulos, A.C., Levy, J.H., Ageno, W., *et al.*, 2020, *Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost.* Vol.18 No. 8: p.1859 –65.
- Srivastava, S., Garg. I., Bansal, A. and Kumar B., 2020. *COVID-19 Infection And Thrombosis.* Clin Chim Acta. Vol.510:p. 344-346.
- Tambunan KL, Pangalila FJW, Hutajulu SV, Bur R, Junar DA, Tobing DP., *et al.*, 2019. Konsensus Penatalaksanaan Tromboemboli Vena (TEV). Vol.1–9.
- Tandon, R., Sharp, JS., Zhang, F., Pomin, VH., Ashpole, NM., Mitra, D., *et al.*, 2021. *Effective Inhibition of SARS-CoV2 Entry by Heparin and Enoxaparin Derivatives.*J Vol. 95 No.3: p.1–12.
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., and Sun, Z., 2020. *Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost*, Vol.18 No.5: p. 1094–9.
- Tang, N., Li, D., Wang, X., and Sun, Z, 2020. *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Vol.18 No. 4, p.844–847.
- Thachil, J., Cushman, M. and Srivastava, A.A., 2020. *Proposal for staging COVID-19 coagulopathy. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* Vol. 4(5):731-736.
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., *et al.*, 2020. *ISTH Interim Guidance On Recognition And Management Of Coagulopathy in Covid-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Vol.18 No.5, p.1023–1026.
- Turpie, A.G.G., 2006. *Fondaparinux In The Management Of Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. Vascular Health And Risk Management*, Vol.2 No.4; p.371–378
- Usach I., Martinez, R., Festini, T. and Peris, J.E., 2019. *Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site*, Vol.36 No.11; p.2986-2996.
- WHO, 2020. *The coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it.* Geneva.
- Willim, H. A. Hardigaloeh. A.T., Supit, A.I dan Handriyani, H., 2020. *Koagulopati pada Coronavirus Disease - 2019 (COVID-19 ): Tinjauan pustaka, Intisari Sains Medis*, Vol. 11 No.3, p. 749– 756
- Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., *et al.*, 2020. *D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in Covid-19 patients: a case control study. Journal of Intensive Care*, Vol.8 No.1, p.49.