

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi saluran pernapasan yang dapat menular pada manusia dan disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) (WHO, 2020). COVID-19 telah menyebar secara global di seluruh dunia termasuk Indonesia dan sampai dengan tanggal 25 Januari 2022 total kasus konfirmasi positif COVID-19 di dunia berjumlah 355.682.845 kasus dengan angka kematian sebesar 5.623.412 (CFR 1,6 %) yang terjadi di 225 negara. Sedangkan di Indonesia sendiri terdapat 4.289.305 orang yang terkonfirmasi positif COVID-19 dengan angka kematian sebesar 144.227 (CFR 3,4 %) (Kemenkes, 2021).

Manifestasi klinis COVID-19 terutama mengenai sistem respirasi, akan tetapi COVID-19 juga dapat memicu terjadinya badai sitokin dan hiperinflamasi sistemik yang menyebabkan terjadinya peningkatan aktivasi koagulasi dan mengakibatkan hiperkoagulasi. Keadaan hiperkoagulasi pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan risiko terjadinya komplikasi koagulopati seperti trombosis dan tromboemboli, terutama tromboemboli vena (Willim et al., 2020). Pada studi yang dilakukan Klok et al., mengamati kejadian trombosis vena dan arteri yang meliputi trombosis vena dalam, emboli paru, stroke iskemik, infark miokard, dan emboli arteri sistemik pada 184 pasien COVID-19 yang dirawat di unit perawatan intensif. Penelitian ini melaporkan bahwa insiden kumulatif komplikasi trombosis adalah sebesar 31%. Tromboemboli vena merupakan komplikasi trombosis

terbanyak yang ditemukan, dengan 27% mayoritas adalah emboli paru (Klok et al., 2020).

Koagulopati pada pasien COVID-19 menjadi predisposisi terjadinya tromboemboli vena maupun arteri akibat aktivasi kaskade koagulasi yang disebabkan inflamasi berlebihan, disfungsi endotel, aktivasi trombosit dan aliran darah yang stasis karena imobilisasi (Cannegieter, et al., 2020). Selain itu faktor risiko tambahan kejadian trombosis pada pasien COVID-19 meliputi lansia, obesitas, kanker, kehamilan, gagal jantung dan riwayat tromboemboli sebelumnya (Barnes, et al., 2020). Pedoman terkini dari *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) dan *National Institutes of Health* (NIH) merekomendasikan pemberian antikoagulan pada semua pasien COVID-19 yang rawat inap di rumah sakit, kecuali dikontraindikasikan seperti perdarahan aktif dan jumlah trombosit $<25.000/\mu\text{l}$ (Godino et al., 2021; Thachil et al., 2020b).

Fondaparinux merupakan salah satu antikoagulan yang sering digunakan di rumah sakit. Adapun mekanisme kerja dari fondaparinux yaitu dengan menghambat secara selektif faktor Xa yang dimediasi oleh antitrombin III (ATIII), dengan mengikat secara selektif ATIII yang dapat mempotensiasi (sekitar 300 kali) netralisasi bawaan Faktor Xa. Netralisasi Faktor Xa akan mengganggu kaskade pembekuan darah dan menghambat pembentukan trombin sehingga tidak terbentuk thrombus yang berkembang menjadi koagulopati (BPOM, 2021).

Pemberian antikoagulan dapat mencegah kejadian tromboemboli dan meningkatkan prognosis pada pasien COVID-19 dengan koagulopati (Willim et al., 2020). Studi yang dilakukan oleh Tang et al., menunjukkan bahwa pemberian antikoagulan pada pasien COVID-19 berhubungan dengan prognosis yang lebih

baik. Studi tersebut melibatkan 449 pasien COVID-19 derajat berat. Sebanyak 99 pasien diantaranya menerima terapi heparin selama minimal 7 hari, dimana 94 pasien diantaranya diberikan *low molecular weight heparin* (LMWH) dengan enoxaparin dosis 40-60 mg/hari dan 5 pasien diantaranya diberikan *unfractionated heparin* (UFH) dengan dosis 10.000-15.000 unit/hari. Studi tersebut menunjukkan bahwa tingkat mortalitas 28 hari pada pasien COVID-19 yang mendapatkan heparin lebih rendah daripada kelompok yang tidak mendapatkan heparin dengan skor *sepsis-induced coagulopathy* (SIC) ≥ 4 (40,0% vs 64,2%, $P = 0,029$) atau D-dimer $>3.0 \mu\text{g/mL}$ (32,8% vs. 52,4%, $P = 0,017$) (Tang, Bai, et al., 2020).

D-dimer adalah produk degradasi utama yang terbentuk ketika plasmin menghancurkan gumpalan atau bekuan darah melalui pemecahan cross-linked fibrin (Berger, et al., 2020; Sakka, et al., 2020). Banyak studi yang menunjukkan bahwa D-dimer adalah penanda penting aktivasi koagulasi dan fibrinolisis. Individu yang sehat memiliki kadar D-dimer yang rendah sedangkan peningkatan kadar D-dimer ditemukan pada kondisi yang berhubungan dengan trombosis. Pemeriksaan D-dimer dapat digunakan untuk diagnosis, pemantauan dan terapi venous thromboembolism (VTE) (Berger, et al., 2020). Peningkatan D-dimer ditemukan pada keadaan trombosis vena dalam, emboli paru, trombosis arteri, DIC, kehamilan, inflamasi, kanker, penyakit liver kronis, trauma, pembedahan dan vaskulitis (Yao, et al., 2020).

Peningkatan D-dimer juga merupakan penanda koagulopati yang sering ditemukan pada pasien COVID-19 derajat sedang hingga berat dan berhubungan dengan keparahan penyakit. Studi yang dilakukan Cui et al., menunjukkan bahwa peningkatan D-dimer $>1,5 \mu\text{g/mL}$ merupakan prediktor tromboemboli vena pada

pasien COVID-19 dengan sensitivitas 85,0% dan spesifisitas 88,5% (Cui et al., 2020). Oleh sebab itu, pasien COVID-19 dengan peningkatan D-dimer (3-4 kali lipat) perlu dirawat inap meskipun tidak terdapat gejala berat karena berisiko mengalami kejadian trombotik (Thachil, J et al., 2020). Kadar D-dimer dilaporkan lebih tinggi pada pasien COVID-19 dalam kondisi kritis atau meninggal. Studi yang dilakukan Huang dan rekannya memperoleh level D-dimer saat masuk lebih tinggi pada pasien yang membutuhkan dukungan perawatan kritis (median D-dimer level 2,4 mg/L [0,6-14,4]) dibandingkan pasien yang tidak memerlukannya (median tingkat D-dimer 0,5 mg/L [0,3-0,8], $P = 0.0042$) (Huang et al., 2020). Demikian pula, Tang et al memperoleh nilai rata-rata D-dimer 2,12 $\mu\text{g/mL}$ (kisaran 0,77-5,27 $\mu\text{g/mL}$) pada pasien yang tidak bertahan hidup (*non-survival patients*) sedangkan nilai rata-rata D-dimer 0,61 $\mu\text{g/mL}$ (kisaran 0,35-1,29 $\mu\text{g/mL}$) pada pasien yang bertahan hidup (*survival patients*) dengan kisaran normal lab $< 0,50 \mu\text{g/mL}$ (Tang, Li, et al., 2020). Studi lain yang dilakukan Zhou et al., menunjukkan bahwa peningkatan D-dimer $>1.0 \mu\text{g/mL}$ merupakan prediktor terkuat terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19 (Zhou, et al., 2020).

Berdasarkan studi yang dilakukan sebelumnya oleh Sianipar et al, pada kelompok yang menggunakan antikoagulan LMWH dengan kadar D-dimer *baseline* yang lebih tinggi dibandingkan kelompok non LMWH ($2.537,94 \pm 1.939,33$ vs $1.236 \pm 741,92$). Studi tersebut menunjukkan bahwa kadar D-dimer setelah pemberian antikoagulan menurun hingga hari ke 7 dengan selisih penurunan lebih besar dijumpai pada kelompok LMWH dibandingkan kelompok non LMWH ($1.099 \pm 877,94$ vs $499,41 \pm 205 \text{ ng/ml}$). Berdasarkan penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara

sebelum dan sesudah penggunaan antikoagulan baik yang menggunakan LMWH dan Non LMWH dalam menurunkan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 ($p = 0,016; 0,034$) (Sianipar et al., 2021). Selain itu, studi yang dilakukan oleh Azizah *et al*, menunjukkan bahwa pada kelompok 1 (pasien mendapat terapi Enoxaparin 1x injeksi per-hari) dengan rata-rata penggunaan antikoagulan selama 5,5 hari, diperoleh penurunan kadar d-dimer yang tidak signifikan ($P 0,107 > 0,05$). Pada kelompok 2 (pasien mendapat terapi Enoxaparin 2x injeksi per-hari), rata-rata penggunaan antikoagulan 5,6 hari dengan rata-rata penurunan d-dimer sebesar $1596 \mu\text{g/L}$ ($P 0,000 < 0,05$). Sedangkan pada kelompok 3 (pasien mendapat terapi Fondaparinux 1x injeksi per-hari), rata-rata penggunaan antikoagulan 3,5 hari, dengan rata-rata penurunan d-dimer sebesar $1630 \mu\text{g/L}$ ($P 0,001 < 0,05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian fondaparinux dengan dosis 2,5 mg satu kali per hari terbukti memiliki manfaat klinis lebih baik dalam menurunkan kadar D-dimer dibandingkan LMWH (Enoxaparin) 1-2x sehari dalam pencegahan VTE pada pasien Covid-19 (Azizah et al., 2022).

Studi lain yang dilakukan oleh M. Soni, Biswas et al., menunjukkan bahwa pada pasien lansia, jenis kelamin pria, memiliki komorbid (hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular dan keganasan) menunjukkan terjadinya peningkatan kadar D-dimer yang signifikan, memiliki risiko yang lebih tinggi mengalami derajat penyakit yang lebih berat dan mortalitas yang lebih tinggi jika terinfeksi COVID-19 (Soni et al., 2020; Zheng, et al, 2020; Guan, et al., 2020; Biswas et al., 2021).

RSUD Dr M Yunus Bengkulu merupakan rumah sakit rujukan COVID-19 di Provinsi Bengkulu yang melayani pengobatan pasien COVID-19. Pemberian

antikoagulan pada pasien COVID-19 telah mengikuti rekomendasi dari IDI dan Buku Pedoman Tatalaksana COVID-19. Pemeriksaan D-dimer telah dilakukan sebelum pasien mendapatkan antikoagulan. Namun evaluasi terkait efektifitas penggunaan antikoagulan fondaparinuks dan analisa faktor-faktor resiko infeksi COVID-19 terhadap kadar D-dimer pasien COVID-19 belum pernah dilakukan di RSUD tersebut. Oleh karena itu dalam penelitian ini penulis ingin mengetahui pengaruh penggunaan antikoagulan fondaparinuks dan hubungan usia, jenis kelamin, komorbid dan derajat keparahan terhadap penurunan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang mendapatkan perawatan di IRNA Fatmawati RSUD Dr M Yunus Bengkulu.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada pengaruh pemberian antikoagulan fondaparinuks terhadap penurunan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang mendapatkan perawatan di IRNA Fatmawati RSUD Dr M Yunus Bengkulu ?
2. Apakah ada hubungan usia, jenis kelamin, komorbid dan derajat keparahan terhadap penurunan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi antikoagulan fondaparinuks ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menganalisa pengaruh yang ditimbulkan oleh pemberian antikoagulan fondaparinuks terhadap penurunan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang mendapatkan perawatan di IRNA Fatmawati RSUD Dr M Yunus Bengkulu.

2. Menganalisa hubungan usia, jenis kelamin, komorbid dan derajat keparahan terhadap penurunan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi antikoagulan fondaparinuks.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberi informasi mengenai pengaruh yang ditimbulkan oleh pemberian antikoagulan fondaparinuks terhadap kadar D-dimer pasien COVID-19.
2. Memberi informasi mengenai hubungan usia, jenis kelamin, komorbid dan derajat keparahan terhadap penurunan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi antikoagulan fondaparinuks.
3. Bagi praktisi kesehatan sebagai sarana monitoring dan evaluasi dalam penggunaan antikoagulan fondaparinuks pada pasien COVID-19.