

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Infeksi *novel Corona virus* (Covid-19) merupakan infeksi yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dengan jumlah pasien yang semakin meningkat dan angka kematian yang tinggi. Kejadian *venous thromboemboli* (VTE) telah dilaporkan pada penyakit coronavirus 2019 (Covid-19), Kejadian VTE pada Covid-19 sebanyak 22,7% terjadi di unit perawatan intensif (ICU) dan 8% terjadi di rawat inap biasa.<sup>1</sup>

Kejadian disebabkan keadaan hiperkoagulabilitas dan *endotheliopathy*. Hiperkoagulabilitas disebabkan adanya kelainan hemostatik termasuk peningkatan faktor VIII, faktor *Von Willebrand*, fibrinogen, dan konsentrasi D-dimer.<sup>2</sup> *Endotheliopathy* terjadi akibat dari invasi virus Covid-19 langsung atau cedera endotel yang dimediasi oleh imunitas tubuh.<sup>3</sup> Parameter hemostatik dalam kondisi VTE dapat dinilai dari jumlah platelet, fibrinogen, hitung jenis dan faktor pembekuan (termasuk d-dimer) yang dilakukan setiap 24-72 jam per pasien.

D-dimer adalah fragmen polimer fibrin yang dapat larut yang dihasilkan dari degradasi jaringan fibrin oleh plasmin. Jumlah D-dimer menunjukkan sejauh mana koagulasi dan aktivasi fibrinolisis terkait dengan

keadaan hiperkoagulasi<sup>4</sup>. D-dimer pertama kali diperkenalkan ke dalam praktik klinis untuk mendiagnosis tromboemboli vena (VTE) atau *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC)<sup>5</sup>. Pasien Covid-19 yang mengalami VTE memiliki tingkat D-dimer yang lebih tinggi.<sup>6</sup> Penelitian oleh Winberg et al (Feb 2021) menyimpulkan bahwa pasien dengan peningkatan D-Dimer >20 kali dari nilai normal menjadi faktor resiko terjadi VTE.<sup>7</sup> Penelitian di India tahun 2020 menyimpulkan bahwa kenaikan D-dimer  $\geq 2.01 \mu\text{g/mL}$  dan nilai D-dimer awal masuk  $\geq 1.5 \mu\text{g/mL}$  menjadi prediktor signifikan dari kematian pasien Covid-19.<sup>8,9</sup>

Romein WG et al dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa median level D-dimer didapatkan peningkatan signifikan pada hari ke 4 sampai 8 pada grup yang terjadi VTE setelah pemberian trombofilaksis.<sup>10</sup> Hal ini dapat membantu mengidentifikasi pengaruh penggunaan terapi antikoagulan pada pasien Covid-19. Studi observasi secara kohort oleh Nadkarni GN et al dan Tang N et al telah menemukan bukti bahwa penggunaan antikoagulan pada pasien dengan Covid-19 dikaitkan dengan penurunan risiko mortalitas.<sup>11,12</sup> Penelitian lain dengan sampel yang lebih besar dilakukan oleh Rentsch CT, menyimpulkan bahwa inisiasi dini pemberian thromboprofilaksis pada pasien Covid-19 dapat menurunkan risiko kematian dan tidak meningkatkan risiko perdarahan dibandingkan dengan pasien yang tidak diberikan antikoagulan.<sup>13</sup>

Jenis terapi antikoagulan yang dipakai saat ini adalah heparin/*Unfractionated Heparin* (UFH), *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) dan fondaparinux. *The University Health System* (UHS) membagi sediaan LMWH

pada formularium yaitu dalteparin (Fragmin®), Tinzaparin (Innohep®) dan enoxaparin (Lovenox®). Sediaan fondaparinux adalah Arixtra® yang pertama di kelas antikoagulan baru bernama inhibitor faktor Xa.

Sesuai Pedoman Tatalaksana Covid-19 yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan Indonesia, terapi antikoagulan yang dipakai di Indonesia adalah heparin (UFH) dan Enoxaparin (LMWH). Pertimbangan pemakaian antikoagulan perlu diperhatikan jumlah trombosit  $> 25.000$ , ada tidaknya manifestasi perdarahan dan *creatinine clearance* (lebih atau kurang dari 30ml/menit). Pada kondisi pasien Covid-19 yang mengalami VTE, jika tidak terdapat kontraindikasi, antikoagulan diberikan dosis terapi yaitu LMWH /Enoxaparin 1mg/kgbb dua kali sehari subkutan atau heparin dengan dosis loading 80 unit/kgbb intravena dilanjutkan kontinyu 18 unit/kg/jam.<sup>14</sup>

Kedua jenis antikoagulan tersebut dipakai terapi di RSUP dr. Kariadi terutama pasien Covid-19 yang dirawat di ICU. Pengawasan yang lebih ketat di ICU, memungkinkan pasien untuk menerima terapi antikoagulan heparin dengan keuntungan efek kerja yang lebih pendek dan lebih reversibel dibandingkan enoxaparin. Hal tersebut menjadi dasar untuk penggunaan heparin daripada enoxaparin pada pasien Covid-19 di ICU. Penelitian yang akan dilakukan ini akan melihat secara retrospektif pengaruh pemberian heparin dan enoxaparin terhadap nilai D-dimer pada pasien Covid-19 di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan efek terapi antikoagulan heparin dan enoxaparin terhadap nilai D-dimer pada pasien Covid-19 di ICU RSUP Dr Kariadi.

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Umum

Menilai perbedaan nilai D-dimer setelah pemberian antikoagulan heparin dan enoxaparin pada pasien Covid-19 di ICU RSUP Dr Kariadi.

### 1.3.2. Khusus

- a. Mengetahui nilai D-dimer pada pasien Covid-19 di ICU sebelum dan setelah diberikan antikoagulan heparin
- b. Mengetahui nilai D-dimer pada pasien Covid-19 di ICU sebelum dan setelah diberikan antikoagulan enoxaparin.
- c. Membandingkan nilai D-dimer pada pasien Covid-19 di ICU yang telah diberikan heparin atau enoxaparin

## 1.4. Manfaat Penelitian

### 1.4.1. Aplikasi Klinis

Memberikan informasi dan dapat menjadi acuan terhadap tatakelola pasien Covid-19 di ruang perawatan isolasi intensif yang lebih baik.

#### 1.4.2. Pengembangan Ilmu

Memberikan data empiris dan menambah informasi tentang pengaruh pemberian heparin dan enoxaparin pada pasien Covid-19 terhadap nilai D-dimer.

#### 1.4.3. Referensi Penelitian Selanjutnya

Memberikan pengetahuan serta pemahaman dasar tentang perbandingan nilai D-dimer pada pasien yang diberikan heparin dan enoxaparin yang dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya yang terkait.

### 1.5. Orisinalitas

Tabel 1. Orisinalitas

No.	Peneliti	Tahun	Judul Penelitian	Metode	Hasil	Perbedaan
1	Maxime G Zermatten, Oliver Pantet, Francisco Gomez, et all	2020	<i>Utility of D-Dimer And Intermediate-Dose Prophylaxis For Venous Thromboembolism In Critically Ill Patient With COVID-19</i>	Studi retrospektif pada pasien Covid-19 usia $\geq$ 18tahun yang rawat di ICU. D-dimer diperiksa awal pada pasien masuk dan tiap hari setelah diterapi antikoagulan profilaksis yaitu enoxaparin 40mg atau heparin 200IU/kg/24jam.	D-dimer secara signifikan meningkat pada pasien dengan VTE dibandingkan dengan pasien yang tidak VTE. Pemberian antikoagulan profilaksis menurunkan kejadian VTE pada pasien Covid-19 di ICU	Tidak dinilai perubahan nilai D-dimer pada pasien yang diberikan heparin atau enoxaparin.
2	Giuseppe Cardillo, Giuseppe Vito Viggiano, Vincenzo	2021	<i>Antithrombotic and Anti-Inflammatory Effects of Fondaparinux</i>	Penelitian kohort retrospektif, pada pasien dewasa dengan Covid-19 selama 5 bulan dari Februari – April 2020	Tidak ada perbedaan yang ditemukan pada kadar D-dimer dan fibrinogen, yang digunakan sebagai penanda inflamasi selama infeksi	Heparin tidak dinilai pada penelitian tersebut.

	Russo,Sara Mangiacapra, Antonella Cavalli, et al		<i>and Enoxaparin in Hospitalized COVID-19 Patients: The FONDENOXAVI D Study</i>	membandingkan karakteristik klinis, pengobatan profilaksis, penanda peradangan, dan hasil trombotik selama rawat inap terkait dengan tromboprofilaksis dengan enoxaparin (40 mg atau 60 mg sekali sehari) atau fondaparinux (2,5 mg sekali sehari).	pada pengujian saat masuk dan setelah 3 minggu.	
3	Anna Christina BL, Douglas Alexandre do ES, Maisa CS, et al	2020	<i>Therapeutic Versus Prophylactic Anticoagulation For Severe COVID-19: A Randomized Phase II Clinical</i>	Studi secara acak, terkontrol, <i>open-label</i> , <i>single-center</i> , pasien Covid-19 dengan gagal nafas yang membutuhkan ventilator yang diberikan dosis antikoagulan (enoxaparine) dosis terapi	Enoxaparin dosis terapi meningkatkan pertukaran gas dinilai dari PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio dan menurunkan kebutuhan ventilator	Peneliti tidak menilai marker D-dimer pada pasien yang diberikan antikoagulan

			<i>Trial</i> (HESACOVID)	dibandingkan dosis thrombofilaksis dinilai dari PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio dan kebutuhan ventilator		
4	Oskar Steinbrecher, Hana Sinkovee, Lisbeth Eischer, Paul A. Kyrle, Sabine Eichinger	2021	<i>D-Dimer Levels Over Time After Anticoagulation And The Association With Recurrent Venous Thromboembolism</i>	Studi dilakukan secara <i>multicentre prospective cohort</i> dimana pasien dievaluasi D-dimer untuk melihat terjadinya rekurensi VTE setelah 3 minggu, 3 bulan, 9 bulan dan 15 bulan pasca penghentian antikoagulan.	Pasien yang mengalami VTE pertama kali dan imunoturbidimetric D-dimer berkaitan dengan resikorekurensi dalam beberapa waktu dari 3 minggu sampai 15 bulan setelah penghentian antikoagulan oral	Nilai D-dimer diukur pada saat perawatan di ICU
5	Ido Weinberg, Carmen Fernández-Capitán, Manuel	2020	<i>Systematic Testing For Venous Thromboembolism In Hospitalized</i>	Studi retrospektif pada pasien rawat inap dengan Covid-19 dengan peningkatan D-dimer yang diberikan	Pasien Covid-19 yang dirawat terjadi peningkatan D-dimer >20 kali dari batas normal meningkatkan resiko VTE.	Antikoagulan yang diamati adalah heparin dan enoxaparin



	Quintana-Díaz, et al		<i>Patients With COVID-19 And Raised D-Dimer Levels</i>	antikoagulan dievaluasi kejadian VTE. Antikoagulan yang diberikan adalah LMWH dosis standar, dosis intermediate dan dosis terapi. Selain itu antikoagulan heparin, Vitamin K antagonis dan Fondaparinux.		terhadap nilai D-dimer.
--	----------------------	--	---	--	--	-------------------------