

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi menular di saluran pernafasan yang disebabkan oleh *coronavirus* varian terbaru dengan gejala ringan hingga berat. Kasus pertama COVID-19 dilaporkan pertama kali oleh Rumah Sakit Di daerah Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok. Sejak laporan pertama pneumonia dengan etiologi yang masih tidak diketahui, prevalensi penderita COVID-19 terus meningkat diseluruh negara di dunia. Pada 30 Januari 2020, *World Health Organization* (WHO) menetapkan status *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) akibat penyebaran *coronavirus* varian terbaru tersebut. WHO memberi nama *coronavirus* jenis terbaru tersebut sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang menjadi patogen utama infeksi COVID-19. Hingga saat ini jumlah kasus, tingkat kematian, dan mutasi genetik SARS-CoV-2 masih bermunculan dan menjadi pandemi.

Penularan SARS-CoV-2 dapat terjadi secara cepat dan mudah melalui *droplet* yang dikeluarkan oleh penderita terkonfirmasi positif COVID-19 yang sedang batuk atau bersin. Transmisi juga dapat terjadi melalui sentuhan pada area mulut, hidung, maupun mata setelah bersentuhan dengan benda yang terkontaminasi SARS-CoV-2. Menurut WHO, hingga 05 Mei 2022, terdapat 515.455.210 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan jumlah kematian sebanyak 6.240.000 kasus di seluruh dunia. Indonesia merupakan salah satu negara dengan prevalensi kasus COVID-19 tertinggi kedua di Asia Tenggara. Menurut Kementerian Kesehatan Indonesia, hingga 04 November 2021, tercatat 247.968.227

kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan jumlah kematian sebesar 156.000 dan *Case Fatality Rate* (CFR) sebesar 2,58% per 17 Maret 2022. Kasus terbanyak terjadi di Provinsi DKI Jakarta (20,6%), diurutan kedua ada Provinsi Jawa Barat (16,8%) dan diurutan ketiga ada Provinsi Jawa Tengah (11,5%) (Kemenkes, 2020). Hampir seluruh negara melaporkan tingginya *Case Fatality Rate* (CFR) akibat COVID-19. Tingginya tingkat mortalitas umum terjadi pada pasien COVID-19 dengan derajat berat hingga kritis.

Menurut WHO, berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 diklasifikasikan menjadi lima derajat yaitu tanpa gejala, derajat ringan, sedang, berat, dan kritis. Manifestasi klinis yang terjadi pada pasien COVID-19 dengan gejala sedang hingga kritis tidak hanya meliputi gangguan saluran pernafasan saja namun juga bersifat sistemik. Peran sitokin pro-inflamasi yang dipicu oleh invasi SARS-CoV-2 dapat memicu salah satunya aktivasi sistem koagulasi dan menyebabkan beberapa pasien COVID-19 rentan mengalami gangguan koagulasi darah berupa koagulopati (gangguan pembekuan darah yang mengakibatkan perdarahan yang berlebihan) dan trombosis (pembentukan gumpalan darah di dalam pembuluh darah sehingga menghalangi darah mengalir dengan normal di pembuluh darah vena). Kondisi patologis akibat trombosis yang mungkin dapat muncul adalah tromboemboli vena dan emboli paru, trombosis di arteri (*stroke* dan iskemia tungkai), dan trombus mikrovaskular (PDPI, 2022). Faktor kunci yang meningkatkan risiko trombosis pada pasien COVID-19 adalah inflamasi sistemik yang dipicu oleh infeksi mikroorganisme. Semakin berat inflamasi yang terjadi pada pasien, seperti sepsis, dapat memicu risiko komplikasi trombosis yang lebih tinggi (Beristain, *et al.*, 2019). Berdasarkan *systematic review* dan meta analisa yang dilaksanakan oleh Xiong, *et al.* (2021) menggunakan 12 jurnal penelitian dengan total 1.083 subjek menunjukkan bahwa prevalensi

trombosis sebesar 22% (95% *Confidence Interval* (CI) 0,08 – 0,40) pada pasien COVID-19 derajat sedang hingga kritis. Prevalensi kejadian trombosis tersebut meningkat menjadi 43% (95% CI 0,29 – 0,65) setelah pasien COVID-19 dirawat di ruang *Intensive Care Unit* (ICU). Mekanisme patofisiologi terjadinya koagulopati dan *venous thromboembolism* pada pasien COVID-19 masih belum dipahami secara jelas. Berdasarkan dari beberapa penelitian yang telah dilaksanakan menjelaskan bahwa patofisiologi gangguan sistem koagulasi pada pasien COVID-19 bersifat multifaktorial. Beberapa hipotesis mengenai patofisiologi trombosis dan koagulopati pada pasien COVID-19 adalah kondisi hiperinflamasi pada badai sitokin, *endothelial dysfunction*, dan posisi tirah baring yang cukup lama pada pasien COVID-19 (Xiong, *et al.*, 2021). Proses replikasi SARS-CoV-2 di dalam tubuh memerlukan reseptor *Angiotensin Converting Enzym-2* (ACE-2) sebagai tempat berikatannya glikoprotein virus dan masuk ke dalam sel *host*. Glikoprotein *Spike* (S) virus melekat pada reseptor ACE-2 yang tersebar luas di beberapa organ tubuh manusia, salah satunya di endotelium pembuluh darah. Ikatan antara SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE-2 di endotelium akan menyebabkan fusi virus ke dalam endotelium dan memicu respon inflamasi hingga terjadinya apoptosis dan pelepasan mediator pro-inflamasi meliputi *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), *Interleukin-10* (IL-10), *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α). Pelepasan sitokin pro-inflamasi yang terjadi secara masif di endothelium akan memicu aktivasi *Platelet* maupun neutrofil dan terjadi peningkatan pembentukan *Neutrophil Extracellular Trap* (NET) pada jaringan endotelium, NET akan memicu aktivasi hingga agregasi *Platelet*, peningkatan ekspresi *tissue factor*, aktivasi faktor koagulasi XII, dan aktivasi protein C yang memicu pembentukan fibrin (Ortega-Paz, *et al.*, 2021; Colling, *et al.*, 2020).

Pada pasien COVID-19 dengan komplikasi koagulopati dan

trombosis umumnya mengalami abnormalitas data laboratorium berupa peningkatan nilai D-dimer, Fibrinogen, *Fibrinogen-Degradation Product* (FDP), pemendekan masa tromboplastin parsial teraktivasi (*Activated Partial Thromboplastin Time/APTT*), dan penurunan kadar *Platelet*. D-dimer merupakan protein degradasi fibrin yang mengindikasikan terjadi *thrombosis* dan menjadi indikator terjadinya fibrinolisis. Peningkatan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan peningkatan aktivitas sitokin pro-inflamasi. Menurut penelitian yang dilaksanakan oleh Sui, *et al.* (2021) menunjukkan bahwa profil nilai D-dimer pada pasien COVID-19 derajat berat hingga kritis di awal masuk rumah sakit lebih tinggi dibandingkan pasien COVID-19 dengan derajat keparahan yang lebih rendah. Peningkatan kadar D-dimer di awal masuk rumah sakit terjadi pada 67,2% (80/119 subjek) pasien COVID-19 derajat berat hingga kritis ($p= 0,001$) yang meninggal dunia. Dalam penegakan diagnosa koagulopati, *The International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) merekomendasikan pemeriksaan D-dimer, Waktu Protrombin (PT), Fibrinogen, dan *Platelet* pada pasien COVID-19 (PDPI, 2022).

Menurut ISTH, pada pasien COVID-19 dengan risiko trombosis dan koagulopati yang tinggi perlu diberikan obat antikoagulan. Pemberian antikoagulan profilaksis pada pasien COVID-19 yang dirawat inap perlu dilakukan pemeriksaan kadar nilai D-dimer, PT, trombosit, dan Fibrinogen. Pada pasien COVID-19 derajat berat hingga kritis direkomendasikan untuk diberikan terapi antikoagulan profilaksis secara parenteral yang dapat bekerja secara cepat. Pada fase akut, pilihan antikoagulan yang direkomendasikan adalah *Unfractionate Heparin* (UFH), *Low-Molecular Weight Heparin* (LMWH), dan Fondaparinux karena memiliki efektivitas yang baik dengan risiko perdarahan minimal (PDPI, 2022). Secara umum,

LMWH memiliki beberapa keuntungan dibandingkan UFH yaitu dari segi profil farmakokinetika yang lebih terprediksi, durasi kerja lebih panjang, dan risiko *Heparin Induced Thrombocytopenia* (HIT) yang lebih rendah (Katzung, *et al.*, 2017). Profilaksis dengan Fondaparinuks dosis standar juga dapat dipertimbangkan pada pasien COVID-19 yang dirawat inap, namun pada pasien derajat kritis tidak menjadi pilihan utama karena pada kondisi pasien tidak stabil sering didapatkan gangguan fungsi ginjal. Obat antikoagulan LMWH yang dapat dipertimbangkan untuk pasien COVID-19 dari gejala sedang, berat hingga kritis adalah Enoksaparin (PDPI, 2022). Mekanisme kerja Enoksaparin sebagai antikoagulan bekerja dengan menghambat faktor IIa dan Xa pada kaskade koagulasi. Enoksaparin berikatan dengan ATIII (Antitrombin III) dan membentuk kompleks secara ireversibel menginaktivasi faktor Xa. Enoksaparin memiliki aktivitas yang lebih besar dalam menghambat faktor Xa dibandingkan faktor IIa dalam bentuk molekulnya. Selain memiliki aktivitas antikoagulan, Enoksaparin juga diduga memiliki efek antiinflamasi. Aktivitas antiinflamasi dari Enoksaparin dibuktikan melalui uji in-vitro dan didapatkan hasil bahwa Enoksaparin dapat menghambat *Alpha-1-antitrypsin* (AAT) dari *Transmembrane Protease 2* (TMPRSS2) sehingga terjadi penurunan aktivitas TMPRSS2. Peran dari TMPRSS2 pada infeksi COVID-19 adalah saat proses masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel *host* (Bai, *et al.*, 2022).

Menurut PDPI (2022), dosis Enoksaparin yang direkomendasikan untuk pasien COVID-19 gejala sedang hingga berat yang dirawat inap adalah 0,4 mL (4.000 anti-Xa IU/ 0,4 mL (setara 40 mg) tiap 24 jam secara subkutan sedangkan untuk pasien COVID-19 gejala kritis diperlukan 40 mg tiap 12 jam secara subkutan. Pemilihan dosis Enoksaparin menjadi salah satu faktor penentu perbaikan biomarker terjadinya hiperkoagulabilitas seperti penurunan D-dimer. Pada penelitian dengan desain observasional

retrospektif yang menggunakan 108 pasien COVID-19 yang di rawat di RSUD Sidoarjo menunjukkan bahwa penurunan kadar D-dimer pada kelompok yang diberikan Enoksaparin 40 mg tiap 24 jam tidak signifikan. Penurunan kadar D-dimer yang lebih signifikan teramati pada kelompok yang mendapatkan Enoksaparin 40 mg tiap 12 jam sehari (Azizah dkk., 2021). Lopez, *et al.* (2021) melakukan penelitian serupa untuk membandingkan efektivitas Enoksaparin diberikan dalam dosis terapi (1 mg/kgBB tiap 12 jam per hari) dengan dosis profilaksis (40 mg tiap 24 jam). Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa Enoksaparin yang diberikan dengan dosis 1 mg/kgBB tiap 12 jam per hari dan dilanjutkan dengan Rivaroxaban per oral tidak memiliki luaran klinis (penurunan D-dimer dan tingkat kematian) yang lebih baik dibandingkan Enoksaparin dengan dosis profilaksis. Studi mengenai pemilihan dan dosis antikoagulan untuk pasien COVID-19 derajat berat hingga kritis memiliki hasil yang beragam dalam keefektifannya.

Berdasarkan dari pemaparan latar belakang di atas maka penting untuk dilakukan kajian pustaka mengenai efektivitas dan keamanan Enoksaparin dosis terapi dengan Enoksaparin dosis profilaksis pada pasien COVID-19. Parameter efektivitas yang akan dikaji dalam kajian pustaka ini adalah penurunan nilai D-dimer dan tingkat mortalitas pada Enoksaparin dosis terapi dan Enoksaparin dosis profilaksis yang digunakan dalam artikel terkait untuk melihat profil keamanan parameter yang digunakan adalah frekuensi kejadian perdarahan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana perbandingan efektivitas penggunaan Enoksaparin

dosis terapi dengan Enoksaparin dosis profilaksis pada pasien COVID-19 dilihat dari parameter penurunan nilai D-dimer?

2. Bagaimana perbandingan efektivitas penggunaan Enoksaparin dosis terapi dengan Enoksaparin dosis profilaksis pada pasien COVID-19 dilihat dari parameter tingkat mortalitas?
3. Bagaimana keamanan penggunaan antikoagulan Enoksaparin dosis terapi dengan Enoksaparin dosis profilaksis pada pasien COVID-19 dilihat dari risiko perdarahan?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui perbandingan efektivitas penggunaan Enoksaparin dosis terapi dengan Enoksaparin dosis profilaksis pada pasien COVID-19 dilihat dari parameter penurunan nilai D-dimer.
2. Untuk mengetahui perbandingan efektivitas penggunaan Enoksaparin dosis terapi dengan Enoksaparin dosis profilaksis pada pasien COVID-19 dilihat dari parameter penurunan tingkat mortalitas.
3. Untuk mengetahui keamanan penggunaan antikoagulan Enoksaparin dosis terapi dengan Enoksaparin dosis profilaksis pada pasien COVID-19 dilihat dari risiko perdarahan.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti
Dapat menambah wawasan dalam dunia kefarmasian dengan dilakukannya kajian pustaka terkait efektivitas dan keamanan antikoagulan Enoksaparin dosis terapi dengan Enoksaparin dosis profilaksis pada pasien COVID-19.

2. Bagi Tenaga Kesehatan

Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan untuk pertimbangan bagi praktisi klinis mengenai penggunaan Enoksaparin dosis terapi dengan Enoksaparin dosis profilaksis pada pasien dalam meningkatkan

3. Bagi Fakultas

Hasil penelitian diharapkan dapat menambah pengetahuan bagi para mahasiswa dan dosen serta menjadi sumber informasi untuk dikembangkan menjadi penelitian lanjutan.