

SKRIPSI
KAJIAN SISTEMATIS
EFIKASI DAN KEAMANAN TERAPI ANTIKOAGULAN DOSIS
PROFILAKTIK DENGAN TERAPI ANTIKOAGULAN DOSIS
INTERMEDIET-TERAPEUTIK PADA PASIEN COVID-19



Penulis:

DIVA RACHMA KURNIAWATI

NIM. 011711133168

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

SKRIPSI
KAJIAN SISTEMATIS
EFIKASI DAN KEAMANAN TERAPI ANTIKOAGULAN DOSIS
PROFILAKTIK DENGAN TERAPI ANTIKOAGULAN DOSIS
INTERMEDIET-TERAPEUTIK PADA PASIEN COVID-19



Penulis:

DIVA RACHMA KURNIAWATI

NIM. 011711133168

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

2022

KAJIAN SISTEMATIS
EFIKASI DAN KEAMANAN TERAPI ANTIKOAGULAN DOSIS
PROFILAKTIK DENGAN TERAPI ANTIKOAGULAN DOSIS
INTERMEDIET-TERAPEUTIK PADA PASIEN COVID-19

Skripsi

Untuk memenuhi persyaratan tahap sarjana

Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis:

DIVA RACHMA KURNIAWATI

NIM. 011711133168

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

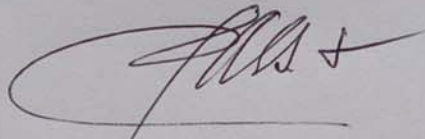
SURABAYA

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui

Tanggal 15 Juli 2022

Pembimbing I



Agus Subagio, dr, Sp. JP (K), FIHA

NIP. 195608142016016101

Pembimbing II



Dr. Lilik Djuari, dr., M. Kes., AKK.

NIP. 196503301997022001

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Diva Rachma Kurniawati

NIM : 011711133168

Program Studi : Kedokteran

Fakultas : Kedokteran

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

KAJIAN SISTEMATIS

EFIKASI DAN KEAMANAN TERAPI ANTIKOAGULAN DOSIS PROFILAKTIK DENGAN TERAPI ANTIKOAGULAN DOSIS INTERMEDIET-TERAPEUTIK PADA PASIEN COVID-19

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditentukan. Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 2 Agustus 2022



Diva Rachma Kurniawati

NIM. 011711133168

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena rahmat dan karunia-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Perkenankan penulis untuk menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Agus Subagjo, dr, Sp. JP (K), FIHA selaku dosen pembimbing utama yang selalu memberikan bimbingan, masukan, dukungan, arahan, bantuan, serta meluangkan waktu selama proses penyusunan proposal, pengambilan data, hingga penyusunan skripsi.
2. Dr. Lilik Djuari, dr., M. Kes., AKK dan Subur Prajitno, dr., MS., AKK selaku dosen pembimbing yang turut memberikan masukan, bantuan, dukungan, evaluasi, arahan, serta meluangkan waktu selama penyusunan proposal hingga skripsi.
3. Dr. J. Nugroho E. P., dr., Sp.JP (K) FIHA, FASCC selaku dosen penguji yang telah membantu melalui kritik dan saran serta berbagi ilmu yang berguna dalam penyusunan skripsi ini.
4. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
5. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes. selaku Penanggung Jawab Blok Penelitian yang telah memberikan kesempatan, bimbingan, dan dukungan selama proses penyusunan proposal penelitian hingga proses penyusunan skripsi.
6. Khairina, dr., Sp. KJ (K) dan Sri Purwaningsih, dr., M. Kes. selaku dosen wali yang senantiasa memberikan dukungan dan meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan kepada penulis.
7. Ayah saya, Lanjar Joko Kurniawan, S. SOS, M. M dan Ibu saya, Purwati, S. SOS, serta adik saya, Aisha dan Fano, yang senantiasa menyemangati dan memberi doa serta dukungan dalam bentuk apapun.
8. Rekan Komting dan PJMK Blok Penelitian yang telah membantu menyalurkan informasi.
9. Seluruh rekan Astrocytes 2017 yang telah memberikan dukungan dan motivasi selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

10. Teman-teman yaitu Roy Bagus, Mahela, Tamara Aulia, Dhanty, Nanda Amalia, Dhea, Femmy, Rosa, Nidya, dan lainnya yang telah berbagi ilmu dan memberikan dukungan serta motivasi dalam proses penyusunan skripsi.
11. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan kontribusi dan dukungan dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pihak yang memerlukan.

Surabaya, 2 Agustus 2022

Diva Rachma Kurniawati

NIM. 011711133168

DAFTAR ISI

BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 COVID-19	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Virologi.....	5
2.1.3 Transmisi	7
2.1.4 Epidemiologi	8
2.1.5 Patogenesis	8
2.1.6 Klasifikasi	12
2.2 Trombosis pada COVID-19	13
2.2.1 Definisi	13
2.2.2 Epidemiologi	14
2.2.2 Patofisiologi Koagulopati pada COVID-19	15
2.2.3 Aspek Klinis dan Diagnosis	23
2.2.4 Terapi.....	24
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	34
3.1 Kerangka Konseptual	34
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	35
3.3 Hipotesis	36
BAB IV MATERI DAN METODE PENELITIAN	37
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	37
4.2 Sumber Data	37
4.3 Variabel Penelitian	38
4.4 Bahan Penelitian.....	40

4.5 Pengelolaan Data.....	41
4.6 Instrumen Penelitian.....	41
4.7 Prosedur Pengumpulan Data	41
4.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	42
4.9 Alur Penelitian.....	42
BAB V HASIL PENELITIAN	43
5.1 Pencarian Literatur	43
5.2 Jenis dan Karakteristik Studi.....	43
BAB VI PEMBAHASAN.....	57
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	58
7.1 Kesimpulan.....	58
7.2 Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Disregulasi sistem renin angiotensin aldosteron pada COVID-19 (Ali et al., 2020)	18
Gambar 2. 2 Disregulasi respon imun bawaan pada COVID-19.	21
Gambar 2. 3 Algoritma “Tatalaksana koagulasi pada COVID 19 berdasarkan marker laboratorium sederhana” (PAPDI, 2021).....	26
Gambar 3.1 Kerangka konseptual.....	34
Gambar 4. 1 Diagram <i>preferred reporting items for systematic review and meta-analysis</i> (PRISMA)	40
Gambar 4. 2 Diagram alur penelitian	41

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kriteria DIC berdasarkan The International Society of Thrombosis Haemostasis (ISTH) (PERKI. 2021).....	24
Tabel 2.2 Dosis profilaktik, intermediet, dan terapeutik pada pasien COVID-19 (<i>American Society of Hematology</i> , 2021).....	31
Tabel 4. 1 Karakteristik PICO dan istilah pencarian.....	37
Tabel 4. 2 Definisi Operasional.....	39
Tabel 5. 1 Tabel hasil penelitian	47
Tabel 5. 2 Tabel hasil penelitian beserta kriteria inklusi dan eksklusi.....	51

ABSTRAK

**EFIKASI DAN KEAMANAN TERAPI ANTIKOAGULAN DOSIS
PROFILAKSIS DENGAN DOSIS INTERMEDIET-TERAPEUTIK PADA
PASIEN COVID-19.**

Pendahuluan: *Coronavirus Disease-19* (COVID-19) yang disebabkan oleh virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARSCoV-2) dinyatakan sebagai pandemi di seluruh dunia pada 11 Maret 2020 dan secara global, pada 29 April 2022, ada 510.270.667 kasus COVID-19 yang dikonfirmasi, termasuk 6.233.526 kematian, yang dilaporkan ke WHO. Hingga April 2022, Pemerintah Republik Indonesia telah melaporkan 4.249.323 orang terkonfirmasi COVID-19. Ada 143.592 kematian terkait COVID-19 yang dilaporkan dan 4.096.194 pasien telah pulih dari penyakit tersebut. COVID-19 terkait dengan risiko tinggi tromboemboli vena (VTE), namun hingga saat ini, terapi antikoagulan profilaksis yang optimal masih belum pasti dan mungkin bergantung pada tingkat keparahan COVID-19.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan adalah untuk mengetahui perbedaan efikasi dan keamanan dalam pemberian antikoagulan dosis profilaksis dengan dosis intermediet/terapeutik pada pasien COVID-19 terkonfirmasi.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode kajian sistematik menurut pedoman Preferred Reporting Items for *Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).

Hasil: Pada penelitian ini dipergunakan 6 studi yang memenuhi inklusi mengenai perbedaan efikasi dan keamanan dalam pemberian dosis profilaksis dengan dosis intermediet/terapeutik pada pasien COVID-19 terkonfirmasi

Kesimpulan: Dari 6 studi ini didapatkan 2 studi yang membandingkan antikoagulan dosis profilaksis dengan dosis intermediet dan 4 studi yang membandingkan antikoagulan dosis profilaktik dengan dosis terapeutik. Pada seluruh penelitian, tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kejadian tromboemboli maupun mortalitas semua sebab pada pasien COVID-19. Kejadian perdarahan pada dosis intermediet dan terapeutik meningkat dibandingkan dengan pada dosis profilaktik, namun perbedaan tidak signifikan.

Kata kunci: COVID-19, *thromboprophylaxis*, antikoagulan, trombosis, perdarahan

ABSTRACT**EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLACTIC-DOSE ANTICOAGULATION THERAPY WITH INTERMEDIATE-THERAPEUTIC DOSES IN COVID-19 PATIENTS.**

Introduction: *Coronavirus Disease-19 (COVID-19) caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARSCoV-2) was declared a worldwide pandemic on March 11, 2020 and globally, on April 29, 2022, there were 510,270,667 confirmed COVID-19 cases, including 6,233,526 deaths, reported to WHO. As of April 2022, the Government of the Republic of Indonesia has reported 4,249,323 confirmed cases of COVID-19. There have been 143,592 COVID-19-related deaths reported and 4,096,194 patients have recovered from the disease. COVID-19 is associated with a high risk of venous thromboembolism (VTE), however, to date, optimal prophylactic anticoagulant therapy remains uncertain and may depend on the severity of COVID-19.*

Objective: *The aim of this study was to determine the difference in efficacy and safety in administering prophylactic doses with intermediate/therapeutic doses in confirmed COVID-19 patients.*

Methods: *This study used a systematic review method according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines.*

Results: *This study used 6 studies that met the inclusion of differences in efficacy and safety in administering prophylactic doses with intermediate/therapeutic doses in confirmed COVID-19 patients.*

Conclusion: *From these 6 studies, there were 2 studies comparing anticoagulant prophylactic doses with intermediate doses and 4 studies comparing anticoagulant prophylactic doses with therapeutic doses. In all studies, there were no significant differences in thromboembolic events or all-cause mortality in COVID-19 patients. The incidence of bleeding at the intermediate and therapeutic doses increased compared to the prophylactic dose, but the difference was not significant.*

Keywords: *COVID-19, thromboprophylaxis, anticoagulants, thrombosis, bleeding*