



**PENGARUH PENGGUNAAN ANTIKOAGULAN TERHADAP
MORTALITAS PASIEN COVID-19 DENGAN RISIKO
KOAGULOPATI
*SYSTEMATIC REVIEW***

SKRIPSI

**SAPPHIRA MAZAYA SALSABILA
1810211048**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA
2022**



**PENGARUH PENGGUNAAN ANTIKOAGULAN TERHADAP
MORTALITAS PASIEN COVID-19 DENGAN RISIKO
KOAGULOPATI**
SYSTEMATIC REVIEW

SKRIPSI

**Diajukan sebagai Salah Satu Syarat untuk Mendapat Gelar
Sarjana Kedokteran**

**SAPPHIRA MAZAYA SALSABILA
1810211048**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA
2022**

PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan benar.

Nama : Sapphira Mazaya Salsabila

NRP : 1810211048

Tanggal : 10 Januari 2022

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan saya, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Jakarta, 10 Januari 2022

Yang menyatakan,



Sapphira Mazaya Salsabila

**PERYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Saphira Mazaya Salsabila
NRP : 1810211048
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Pendidikan Dokter

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta. Hak Bebas Royalti Non eksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: **“PENGARUH PENGGUNAAN ANTIKOAGULAN TERHADAP MORTALITAS PASIEN COVID-19 DENGAN RISIKO KOAGULOPATI: SYSTEMATIC REVIEW”**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti ini Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Jakarta, 10 Januari 2022

Yang Menyatakan,



Saphira Mazaya Salsabila

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh:

Nama : Sapphira Mazaya Salsabila
NRP : 1810211048
Program Studi : Pendidikan Kedokteran
Judul Skripsi : Pengaruh Penggunaan Antikoagulan Terhadap Mortalitas Pasien COVID-19 dengan Risiko Koagulopati: *Systematic Review*

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Tim Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.

dr. Mila Citrawati, M. Biomed

Penguji

dr. Hany Yusmaini, M.Kes

Pembimbing 1

Dr. dr. Fedat Anisah Makiyah,

Sp. BS, M.Kes

Pembimbing 2



Dr. H. H. Panti Fredrik Pasiak,
M.Kes, M.Pd.I

Dekan Fakultas Kedokteran

dr. Mila Citrawati, M.Biomed

Kepala Program Studi Kedokteran

Program Sarjana

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal Ujian : 10 Januari 2022

PENGARUH PENGGUNAAN ANTIKOAGULAN TERHADAP MORTALITAS PASIEN COVID-19 DENGAN RISIKO KOAGULOPATI: *SYSTEMATIC REVIEW*

Sapphira Mazaya Salsabila

Abstrak

Latar Belakang: Salah satu penyebab kematian tersering pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit adalah progresivitas penyakit yaitu kejadian koagulopati yang disebabkan oleh kerusakan endotel akibat dari keadaan hiperinflamasi pada pasien COVID-19 sehingga menyebabkan badai sitokin sistemik yang berprogresi menjadi *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Pedoman tatalaksana COVID-19 yang disusun oleh Perhimpunan Dokter Paru, Kardiovaskuler, dan Penyakit Dalam Indonesia merekomendasikan penggunaan antikoagulan pada semua pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, meskipun tidak terlihat adanya trombosis maupun baru dicurigai trombosis dengan mempertimbangkan kontraindikasi pada pasien. Tinjauan sistematis ini dilakukan untuk menganalisis pengaruh penggunaan antikoagulan terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan risiko koagulopati. **Metode:** Tinjauan sistematis yang dilakukan dengan memulai pencarian literatur pada bulan Mei hingga Desember 2021. Literatur yang dianalisis berasal dari basis data *Google Scholar, PubMed, EBSCO, Science Direct* menggunakan *flow chart PRISMA-P 2020*. **Hasil:** Data yang didapatkan berasal dari sembilan artikel, delapan diantaranya menyatakan bahwa penggunaan antikoagulan dosis profilaksis dan dosis terapeutik mempunyai pengaruh terhadap penurunan angka mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan satu artikel sisanya tidak melihat perbedaan yang signifikan terhadap mortalitas pasien COVID-19. Jenis antikoagulan yang banyak digunakan pada artikel adalah heparin dan fondaparinux dengan dosis yang disesuaikan dengan pemantauan klinis pasien. **Kesimpulan:** Penggunaan antikoagulan bermanfaat dalam menurunkan angka mortalitas pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit

Kata kunci: Antikoagulan, COVID-19, koagulopati, mortalitas

THE EFFECT OF ANTICOAGULANTS USE ON THE MORTALITY OF COVID-19 PATIENTS WITH THE RISK OF COAGULOPATHY: SYSTEMATIC REVIEW

Sapphira Mazaya Salsabila

Abstract

Background: *One of the most common cause of death in hospitalized COVID-19 patients is related with the progression of coagulopathy that caused by hyperinflammatory events thus causing a systemic cytokine storm resulting systemic inflammatory response syndrome (SIRS). In COVID-19 guideline of treatment by Indonesian Association of Pulmonary, Cardiovascular, and Internal Medicine Physicians recommends the use of anticoagulants in all hospitalized COVID-19 patient adjusted with appropriate clinical judgement. This systematic review was conducted to analyze the effect of anticoagulants use on mortality in COVID-19 patients who at risk of coagulopathy.* **Methods:** *A systematic review conducted by starting a literature search from May to July 2021. The literature that being analyzed was from Google Scholar, PubMed, EBSCO, and Science Direct database using PRISMA-P 2020.* **Results:** *Datas were obtained from nine journals. Eight of them stated that the use of prophylactic and therapeutic doses, has an effect on reducing the mortality rate of COVID-19 patients and one journal did not see a significant difference on mortality of COVID-19 patients. Types of anticoagulant that are widely used in nine journals are heparin and fondaparinux with doses adjusted to coagulation marker.* **Conclusion:** *The use of anticoagulant is beneficial in reducing mortality rates in hospitalized COVID-19 patients.*

Keyword: *Anticoagulant, coagulopathy, COVID-19, mortality*

KATA PENGANTAR

Pertama-tama, puji syukur penulis panjatkan atas ke hadirat Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Penggunaan Antikoagulan Terhadap Mortalitas Pasien COVID-19 dengan Risiko Koagulopati: *Systematic Review*”. Penulisan skripsi ini dilakukan dengan tujuan memenuhi syarat kelulusan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan banyak pihak yang selalu mendukung penulis, maka dari itu penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah SWT yang telah melimpahkan berkah serta rahmat yang melimpah pada penulis serta keluarga penulis;
2. Diri saya sendiri karena telah berjuang dan sabar selama pengerjaan skripsi ini dan tidak lupa kepada;
3. Kedua orang tua penulis, Bapak Bagus Trisakti dan Ibu Helena Indra Saptaningsih, serta adik penulis, Adinda Nabila Savitri, eyang penulis, Ibu Tuti Sri Handayani, dan seluruh keluarga besar penulis yang selalu mengiringi langkah penulis dengan kasih sayang, doa, dan dukungan yang tidak pernah terhenti;
4. Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes., M.Pd.I selaku Dekan Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta;
5. dr. Mila Citrawati, M. Biomed selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter dan selaku penguji pada sidang proposal dan sidang skripsi saya yang telah banyak memberikan masukan dalam penyusunan skripsi ini serta seluruh dosen pengajar dan staf FK UPN Veteran Jakarta;
6. dr. Hany Yusmaini, M.Kes selaku dosen pembimbing satu penulis yang telah menyediakan waktu, tenaga, serta pikiran dalam membimbing dan membantu penulis menyusun skripsi ini;

7. Dr. dr. Feda Anisah Makiyah Sp. BS, M. Kes selaku dosen pembimbing dua saya yang juga telah menyediakan waktu, tenaga, serta pikirannya dalam mengarahkan penyusunan skripsi ini;
8. Sahabat-sahabat penulis yaitu, Ruth, Qori, Chika, Alicia, Hasya, Mawar, Virsha, Rena, Bibah, Nadya, Phira, Syauqiyyah, Nadiva, Amy, Cacing, Isran, Ridho, Soraya, Johannes, dan adik-adik departemen ICT serta sahabat penulis lainnya yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan pada penulis;
9. Orang terdekat penulis yang senantiasa selalu memberikan semangat setiap harinya, Irsyad;
10. Seluruh teman-teman BEM, angkatan 2018, dan keluarga NRP 41-50 terkhusus keluarga NRP 048 yang telah menjadi bagian dari perjalanan penulis dalam menggapai cita-cita

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan, baik dalam segi penulisan maupun konten yang tercakup, oleh karena itu, penulis menerima kritik dan saran yang membangun dalam rangka untuk memperbaiki skripsi ini menjadi lebih baik. Semoga Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan dari semua pihak yang telah mendukung penulis dan semoga hasil skripsi ini dapat memberikan manfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Jakarta, 10 Januari 2022

Penulis

Sapphira Mazaya Salsabila

DAFTAR ISI

PERNYATAAN ORISINALITAS	i
PERYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
Abstrak	iv
Abstract	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	10
DAFTAR TABEL.....	13
DAFTAR BAGAN	14
DAFTAR SINGKATAN	15
BAB I PENDAHULUAN.....	13
I.1 Latar Belakang.....	13
I.2 Rumusan Masalah.....	15
I.3 Tujuan Penelitian	15
1.3.1 Tujuan Umum	15
1.3.2 Tujuan Khusus	16
I.4 Manfaat Penelitian	16
I.4.1 Manfaat Teoritis.....	16
I.4.2 Manfaat Praktis	16
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	18
II.2 Koagulopati	18
II.2.1 Definisi	18
II.2.2 Sistem Koagulasi Darah	18
II.2.2 Koagulopati pada COVID-19.....	18
II.3 Antikoagulan	23
II.3.1 Definisi	23
II.3.2 Indirect thrombin inhibitors.....	23
II.3.3 Direct thrombin inhibitors	26
II.3.4 Direct factor X inhibitors.....	27
II.3.5 Warfarin dan Kumarin.....	28
II.3.6 Penggunaan Antikoagulan pada Pasien COVID-19.....	28
II.4 Penelitian Terkait	31

II.5 Kerangka Teori	32
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	34
III.1 Jenis dan Desain Penelitian	34
III.2 Waktu Penelitian	34
III.3 Populasi dan Sampel Penelitian	34
III.3.1 Populasi	34
III.3.2 Sampel.....	35
III.4 Teknik Pengumpulan Data.....	36
III.4.1 Sumber Data.....	36
III.4.2 Protokol Penelitian	36
III.5 Strategi Pencarian Literatur.....	37
III.6 Penilaian Kualitas Literatur.....	39
III.7 Ekstraksi Data	39
III.8 Sintesis Data.....	40
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	42
IV.1 Hasil Penelitian	42
IV.1.1 Seleksi Studi	42
IV.1.2 Penilaian Kualitas Literatur	42
IV.1.3 Ekstraksi Data	44
IV.1.4 Sintesis Data	54
IV.2 Pembahasan	67
IV.2.1 Karakteristik Sampel.....	67
IV.2.2 Jenis, Dosis Antikoagulan, dan Parameter Koagulasi	68
IV.2.3 Pengaruh Penggunaan Antikoagulan Terhadap Mortalitas Pasien COVID-19.....	71
IV.3 Keterbatasan Penelitian.....	74
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	75
V.1 Kesimpulan	75
V.2 Saran.....	76
DAFTAR PUSTAKA	77
LAMPIRAN.....	82
Lampiran 1. Daftar Riwayat Hidup.....	82
Lampiran 2. JBI Critical Apraissal Checklist	84
Lampiran 3. Dokumentasi.....	93
Lampiran 4. Surat Pernyataan Bebas Plagiasi.....	94
Lampiran 5. Hasil Uji Turnitin	95

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis Koagulopati pada COVID-19.....	23
Gambar 2. Algoritma Tatalaksana Antikoagulan pada COVID-19 Berdasarkan Marker Laboratorium	32

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria DIC	24
Tabel 2. Dosis Teraupetik LMWH per kgBB	27
Tabel 3. Dosis Profilaksis LMWH.....	27
Tabel 4. Skoring IMPROVE.....	31
Tabel 5. Penelitian Terkait	33
Tabel 6. PICO	39
Tabel 7. Penilaian Kualitas Literatur Menggunakan JBI Checklist	45
Tabel 8. Hasil Ekstraksi Data.....	47
Tabel 9. Karakteristik Sampel.....	56
Tabel 10. Tabel Jenis, Dosis Antikoagulan, dan Angka Mortalitas	58
Tabel 11. Tabel Paramater Koagulasi Terhadap Kejadian Koagulopati.....	62
Tabel 12. Tabel Simpulan Sintesis Data Pengaruh Antikoagulan	66

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori	34
Bagan 2. Kerangka Konsep.....	35
Bagan 3. PRISMA Flowchart 2020 Pencarian Literatur.....	39
Bagan 4. Alur Penelitian	42

DAFTAR SINGKATAN

COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2</i>
ACE-2	: <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>
VTE	: <i>Venous Thromboembolism</i>
PE	: <i>Pulmonary Embolism</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
ARDS	: <i>Acute Distress Respiratory Syndrome</i>
LMWH	: <i>Low Molecular Weight Heparin</i>
UFH	: <i>Unfractionated Heparin</i>
SC	: <i>Subcutaneous</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosing Factor-α</i>
CAC	: <i>COVID-19 Associated Coagulopathy</i>
NETs	: <i>Neutrophil Extracelullar Traps</i>
vWF	: <i>vonWillebrand Factor</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
aPTT	: <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>