



**EFEKTIVITAS PENGGUNAAN *LOW MOLECULAR WEIGHT*
HEPARIN (LMWH) TERHADAP ANGKA MORTALITAS
PADA PASIEN COVID-19 (*SYSTEMATIC REVIEW*)**

SKRIPSI

MUHAMMAD ENZO

1610211066

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA
2021**



**EFEKTIVITAS PENGGUNAAN *LOW MOLECULAR WEIGHT*
HEPARIN (LMWH) TERHADAP ANGKA *MORTALITAS* PADA
PASIEN COVID-19 (*SYSTEMATIC REVIEW*)**

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
Sarjana Kedokteran**

MUHAMMAD ENZO

1610211066

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA
2021**

PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Muhammad Enzo

NRP : 1610211066

Tanggal : 4 Februari 2021

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

Jakarta, 4 Februari 2021

Yang Menyatakan,



Muhammad Enzo

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Enzo
NRP : 1610211066
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta Hak Bebas Royalti Non Ekklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: **“EFEKTIVITAS PENGGUNAAN *LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN (LMWH)* TERHADAP ANGKA MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19 (*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.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 4 Februari 2021

Yang Menyatakan,



Muhammad Enzo

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh :

Nama : Muhammad Enzo

NRP : 1610211066

Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Judul Skripsi : EFEKTIVITAS PENGGUNAAN *LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN* (LMWH) TERHADAP ANGKA MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19 (*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.med. Dr.Sc. dr. Yanto Sandy Tjang,
SpBTKV(K), MAB, MPH, MSc, PhD, FACS,
FETCS, FICS
Penguji

Dr. dr. Soroy Lardo, Sp.PD-
KPTI, FINASIM
Pembimbing



Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd.I
Dekan Fakultas Kedokteran

dr. Mila Citrawati, M.Biomed
Ka. PSKPS

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal ujian : 4 Februari 2021

EFEKTIVITAS PENGGUNAAN LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN (LMWH) TERHADAP ANGKA MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19 (SYSTEMATIC REVIEW)

Muhammad Enzo

Abstrak

Pada desember 2019, kota Wuhan, China, terjadi epidemi kasus infeksi saluran pernafasan yang berkembang menjadi pandemi dan disebabkan oleh Coronavirus (CoV) baru diberi nama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dengan nama penyakitnya *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Dilaporkan penggunaan heparin / *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) memiliki efek menguntungkan terhadap kasus COVID-19. *Systematic Review* ini bertujuan untuk menyajikan publikasi mengenai efektivitas *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) terhadap angka mortalitas pada pasien COVID-19 **Metode:** Systematic Review dengan melakukan pencarian literatur yang membahas mengenai LMWH terhadap mortalitas pasien COVID-19 melalui PubMed, Springerlink dan Science Direct. Pencarian literatur dilakukan menggunakan metode PRISMA-P 2015 dan dilakukan eliminasi jurnal menggunakan JBI *Critical Appraisal Checklist*. **Hasil:** terdapat 18 jurnal dalam kategori inklusi dan disimpulkan bahwa penggunaan LMWH masih belum dapat ditemukan efektivitasnya baik dari segi profilaksis atau terapeutik serta dosis yang digunakan pada pasien COVID-19. **Kesimpulan:** Terdapat efektivitas LMWH dalam penurunan angka mortalitas pasien COVID-19.

Kata Kunci : COVID-19, Efektivitas Terapi, LMWH, Mortalitas

THE EFFECTIVENESS OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN (LMWH) TOWARDS MORTALITY RATE IN COVID-19 PATIENTS (SYSTEMATIC REVIEW)

Muhammad Enzo

Abstract

In December 2019, in the city of Wuhan, China, there was an epidemic of respiratory infections that developed into a pandemic and was caused by a new Coronavirus (CoV) named *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) with the disease named Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). The use of heparin / *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) is reported to have a beneficial effect on cases of COVID-19. This Systematic Review aims to present a publication on the effectiveness of Low Molecular Weight Heparin (LMWH) on mortality rates in COVID-19 patients. **Method:** Systematic Review by conducting literature searches that discuss LMWH on mortality of COVID-19 patients through PubMed, Springerlink, and Science Direct. The literature search was carried out using the PRISMA-P 2015 method and eliminated journals using the JBI Critical Appraisal Checklist. **Results:** there are 18 journals in the inclusion category and according to the fact that the use of LMWH still cannot be found properly from a prophylactic or therapeutic perspective and the dosage used in COVID-19 patients **Conclusion:** There was the effectiveness of LMWH in reducing the mortality rate for COVID-19 patients.

Keyword: COVID-19, LMWH, Mortality, Therapeutic Effectiveness

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah swt. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi yang berjudul “Efektivitas Penggunaan *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) Terhadap Angka Mortalitas Pada Pasien COVID-19 (*Systematic Review*)” ini dapat diselesaikan.

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing Dr. dr. Soroy Lardo, SpPD-KPTI, FINASIM, serta Dr.med. Dr.Sc. dr. Yanto Sandy Tjang, SpBTKV(K), MAB, MPH, MSc, PhD, FACS, FETCS, FICS selaku penguji yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing penulis dan banyak memberikan saran yang sangat bermanfaat. Selain itu, penulis sampaikan terima kasih kepada Dr. dr. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta dan dr. Mila Citrawati, M.Biomed selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.

Tidak lupa pula penulis sampaikan terima kasih kepada Orang tua yang selalu memberikan dukungan dan doa, sahabat-sahabat yang telah membantu, memberi semangat, dukungan, saran dan membantu peneliti selama proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mohon maaf apabila terdapat kekurangan pada skripsi ini. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi siapapun yang membacanya.

Jakarta, 4 Februari 2021

Penulis

Muhammad Enzo

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR BAGAN	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan masalah.....	3
I.3 Tujuan Penulisan <i>Systematic Review</i>	3
I.4 Manfaat.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Landasan Teori.....	5
II.1.1 COVID-19.....	5
II.2 Penelitian Terkait	39
II.3 Kerangka Teori	41
BAB III METODE PENELITIAN	42
III.1 Desain Penelitian	42
III.2 Waktu Penelitian.....	43
III.3 Subjek Penelitian	43
III.4 Kriteria Literatur.....	43
III.5 Metode <i>Systematic Review</i>	43
III.6 Strategi Pencarian Literatur	44
III.7 Sumber Data	44
III.8 Alur Penelitian.....	48
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	49
IV.1 Hasil.....	49
IV.1.1 Identifikasi dan Penilain Literatur	49
IV.1.2 Penilaian Kualitas Literatur.....	50
IV.2 Pembahasan	88

IV.2.1 Efektivitas LMWH Terhadap Angka Mortalitas	88
IV.2.2 Peran COVID-19 Terhadap Kejadian Trombosis	89
IV.2.3 Efektivitas Terapi LMWH Pada Pasien COVID-19	92
IV.3 Keterbatasan Penelitian	96
BAB V PENUTUP	97
V.1 Kesimpulan	97
V.2 Saran	97
DAFTAR PUSTAKA	98
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Kriteria Gejala dan Manifestasi Klinis Infeksi COVID-19.....	15
Tabel 2 Skor SOFA	17
Tabel 3 Perbedaan Gejala Pada COVID-19, Influenza, dan Demam.....	19
Tabel 4 Tindakan preventif di Rumah sakit	25
Tabel 5 Pilihan Antibiotik untuk Terapi Awal Pasien Rawat Jalan dengan Community-Acquired Pneumonia (CAP).....	30
Tabel 6 Penelitian Terkait.....	39
Tabel 7 Penilaian Kualitas Literatur Menggunakan Kriteria JBI.....	51
Tabel 8 Ekstraksi Data Jurnal	57
Tabel 9 Ekstraksi Data Angka Mortalitas.....	75
Tabel 10 Sintesis Data Menggunakan Parameter Jurnal	76
Tabel 11 Angka Mortalitas	89

DAFTAR BAGAN

Bagan 1 Kerangka Teori	41
Bagan 2 Sintesis Data.....	47
Bagan 3 Alur Penelitian	48
Bagan 4 Alur dan Hasil Pemilihan Literatur dengan Diagram PRISMA	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Struktur SARS-CoV-2.....	6
Gambar 2 Siklus Hidup SARS-CoV-2.....	6
Gambar 3 Tabel Data Mutasi Pada Spike	7
Gambar 4 Transisi Pada Mutasi SARS-CoV-2.....	8
Gambar 5 Transmisi SARS-CoV-2.....	9
Gambar 6 Homeostasis Sistem Renin-Angiotensin pada Infeksi COVID-19	11
Gambar 7 Gejala COVID-19	15
Gambar 8 Gambaran CT Scan Thoraks Pasien Pneumonia COVID-19 di Wuhan, Tiongkok.....	21
Gambar 9 Possible Patogenesis COVID-19.....	92
Gambar 10 Algoritma Tatalaksana Koagulopati Pada COVID-19.....	92

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Pencarian Literatur
- Lampiran 2 Dokumentasi Sidang Proposal
- Lampiran 3 Dokumentasi Sidang Skripsi
- Lampiran 4 Surat Pernyataan Bebas Plagiarisme
- Lampiran 5 Hasil Uji Turnitin

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin converting enzyme</i>
AKI	: <i>Acute kidney injury</i>
AngII	: <i>Angiotensin II</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARDS	: <i>Respiratory Distress Syndrome</i>
CAP	: <i>Community-Acquired Pneumonia</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control</i>
CoV	: <i>Coronavirus</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease Of 2019</i>
CVC	: <i>Central Venous Catheter</i>
DC-SIGN	: <i>Dendritic-Cell Specific Intercellular Adhesion Molecule-3-Grabbing Nonintegrin</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
GI	: <i>Gastrointestinal</i>
HFNO	: <i>High-Flow Nasal Oxygen</i>
HMGB1	: <i>High-Mobility Group Box 1</i>
ICTV	: <i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IHR	: <i>International Health Regulations</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
IL-10	: <i>Interleukin 10</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-8	: <i>Interleukin 8</i>
ISTH	: <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal kinase</i>
KID	: <i>Koagulasi Intravaskuler Diseminata</i>
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
MCP1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>

MEURI	: <i>Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions Framework</i>
MIP1 α	: <i>Macrophage Inflammatory Protein 1α</i>
NIV	: <i>High-Flow Nasal Oxygen</i>
NO	: <i>Nitrit Oksida</i>
PAF	: <i>Platelet-Activating Factor</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen I</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
PEEP	: <i>Positive end-expiratory pressure</i>
PHEIC	: <i>Public Health Emergency of International Concern</i>
PICO	: <i>Population, Intervension, Comparisson, Outcome</i>
PPOK	: <i>Penyakit Paru Obstruksi Kronik</i>
PRISMA	: <i>Preferred Reporting Items Systemic Review and Meta-Analyses</i>
qRT-PCR	: <i>Quantitative Real Time- Polymerase Chain Reaction</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SARI	: <i>Severe Acute Respiratory Infection</i>
SARS-CoV	: <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TF	: <i>Tissue Factor</i>
TFPI	: <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane Protease Serine 2</i>
TNFA	: <i>Tumor Necrosis Factor A</i>
VTE	: <i>Venous Thromboembolism</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>