



**EFEKTIVITAS PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID TERHADAP
PASIEN COVID-19 DERAJAT BERAT DENGAN ARDS**

TINJAUAN SISTEMATIK

SKRIPSI

SORAYA MAULIDINA

1810211017

UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA

FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA

2022



**EFEKTIVITAS PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID TERHADAP
PASIEN COVID-19 DERAJAT BERAT DENGAN ARDS**

TINJAUAN SISTEMATIK

SKRIPSI

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

SORAYA MAULIDINA

1810211017

UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA

FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA

2022

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh:

Nama : Soraya Maulidina
NRP : 1810211017
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana
Judul Skripsi : Efektivitas Penggunaan Kortikosteroid Terhadap Pasien COVID-19
Derajat Berat dengan ARDS : Tinjauan Sistematis


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.



Apt. Dhigna

Luthfiyani C.P., M.Sc

Penguji



dr. Hany Kusmaini,

M.Kes

Pembimbing 1



dr. Yanti Harjono

Hadiwardjo, MKM, SpKKLP

Pembimbing 2



Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes,

M.Pd.I

Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Mila Citrawati, M.Biomed

Ketua Program Studi Kedokteran

Program Sarjana

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal Ujian : 12 Januari 2022

PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Soraya Maulidina

NIM : 1810211017

Tanggal : 12 Januari 2022

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

Jakarta, 1 Februari 2022

Yang menyatakan,

Soraya Maulidina

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Soraya Maulidina
NRP : 1810211017
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 Royalti Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: **“EFEKTIVITAS PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID TERHADAP PASIEN COVID-19 DERAJAT BERAT DENGAN ARDS : TINJAUAN SISTEMATIK”**.

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, 7 Februari 2022

Yang menyatakan,


Soraya Maulidina

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya, penulisan skripsi yang berjudul “Efektivitas Penggunaan Kortikosteroid Terhadap Pasien COVID-19 Derajat Berat dengan ARDS: Tinjauan Sistematis” dapat berjalan dengan baik dan lancar. Penulis menyadari bahwa pembuatan skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa bantuan banyak pihak sehingga penulis ingin mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd.I selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.
2. dr. Hany Yusmaini, M.Kes selaku dosen pembimbing 1 yang senantiasa memberikan semangat, masukan dan saran saat bimbingan berjalan.
3. dr. Yanti Harjono Hadiwiarjo, MKM selaku dosen pembimbing 2 yang selalu memberikan *feedback* sangat hebat dan membantu penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
4. Apt. Dhigna Luthfiyani C.P., M.Sc selaku dosen penguji utama skripsi yang telah memberikan umpan balik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
5. Ayah, Ibu, Yuk lin, Mas Alfan, Kak Emil, Mas Widhi, dan Kak Dini yang tidak pernah berhenti menyelipkan doa di setiap harinya dan dukungan besar yang membuat penulis mampu menyelesaikan skripsi ini dengan pantang menyerah.
6. Sahabat sekaligus keluarga kedua penulis selama Pendidikan preklinik, Sakhia, Rena, Rachma, Yuni, dan Chacha, yang selalu ada disaat penulis kesulitan, memberikan canda, tawa dan pertolongan dikala penulis membutuhkannya.
7. Rekan seperbimbingan departemen farmakologi, Johannes, Sapphira, Mawar, yang senantiasa menyemangati satu sama lain.
8. Rekan-rekan Badan Eksekutif Mahasiswa Fakultas Kedokteran periode 2021-2022 Kabinet Navawala, yang menjadi wadah saya mengambil banyak ilmu *softskill* selain Pendidikan formal dikampus.

9. Teman sejawat Angkatan 2018 FK UPN Veteran Jakarta dengan semboyan KORSA, selalu memberikan suasana pembelajaran positif dan mendukung satu sama lain tanpa sifat kompetitif.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan dan kesalahan, maka dari itu penulis menerima segala saran dan kritik yang membangun agar penulisan skripsi menjadi lebih baik. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

Jakarta,

Penulis

Soraya Maulidina

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| LEMBAR PENGESAHAN | iii |
| PERNYATAAN ORISINALITAS | iv |
| PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS | v |
| KATA PENGANTAR | v |
| DAFTAR ISI..... | viii |
| DAFTAR TABEL..... | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xii |
| DAFTAR BAGAN..... | xiii |
| DAFTAR GRAFIK..... | xiv |
| Abstrak | xv |
| Abstract | xvi |
| BAB I..... | 1 |
| PENDAHULUAN..... | 1 |
| I.1 Latar Belakang | 1 |
| I. 2 Perumusan Masalah | 3 |
| I. 3 Tujuan Penelitian | 3 |
| I. 3. 1 Tujuan Umum..... | 3 |
| I. 3. 2 Tujuan Khusus..... | 3 |
| I. 4 Manfaat Penelitian | 4 |
| I. 4. 1 Manfaat Teoritis | 4 |
| I. 4 .2 Manfaat Praktis..... | 4 |
| BAB II..... | 5 |
| TINJAUAN PUSTAKA..... | 5 |
| II. 1 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)..... | 5 |
| II. 1. 1 Definisi..... | 5 |
| II. 1. 2 Etiologi..... | 5 |
| II. 1. 3 Epidemiologi..... | 5 |
| II. 1. 4 Klasifikasi Klinis..... | 6 |
| II. 1. 5 Patogenesis..... | 7 |
| II. 1. 6 Diagnosis..... | 10 |
| II. 1. 7 Tatalaksana..... | 12 |
| II. 1. 8 Prognosis | 14 |

| | |
|---|----|
| II. 1. 9 Komplikasi | 14 |
| II. 2 Kortikosteroid | 15 |
| II. 2. 1 Efek Farmakologis | 15 |
| II. 2. 2 Farmakokinetik Kortikosteroid | 16 |
| II. 2. 3 Klasifikasi Obat..... | 17 |
| II. 2. 4 Penggunaan Terapeutik..... | 18 |
| II. 2. 6 Kontraindikasi | 19 |
| II. 3 <i>Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i> | 20 |
| II. 3. 1 Definisi..... | 20 |
| II. 3. 2 Patogenesis..... | 21 |
| II. 3. 3 Tatalaksana..... | 22 |
| II. 4 Penelitian yang Relevan..... | 24 |
| II. 5 Kerangka Teori | 25 |
| II. 6 Kerangka Konsep..... | 27 |
| BAB III..... | 28 |
| METODOLOGI PENELITIAN..... | 28 |
| III. 1 Desain Penelitian | 28 |
| III. 2 Waktu Penelitian | 28 |
| III. 3 Subjek Penelitian | 28 |
| III. 3. 1 Sampel | 28 |
| III. 4 Karakteristik Sampel | 28 |
| III. 4. 1 Kriteria Inklusi..... | 28 |
| III. 4. 2 Kriteria Eksklusi | 29 |
| III. 5 Metode Pengumpulan Data | 29 |
| III. 5. 1 Strategi Pencarian Literatur | 29 |
| III. 5. 2 Sumber Data | 30 |
| III. 5. 3 Ekstraksi Data..... | 30 |
| III. 5. 4 Penilaian Kualitas Literatur | 31 |
| III. 5. 5 Sintesis Data | 31 |
| III. 6 Alur Penelitian..... | 32 |
| BAB IV | 35 |
| HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 35 |
| IV. 1 Alur Seleksi Literatur | 35 |
| IV. 2 Penilaian Kualitas Literatur..... | 36 |

| | |
|--|----|
| IV. 3 Ekstraksi Data | 38 |
| IV. 4 Sintesis Data..... | 45 |
| IV. 4. 1 Karakteristik Literatur | 50 |
| IV. 4. 2 Jenis, Dosis, Durasi dan Waktu Pemberian Kortikosteroid yang Pada Pasien COVID-19 Derajat Berat dengan ARDS | 50 |
| IV. 4. 3 Hubungan Mortalitas pada Pasien COVID-19 Disertai ARDS dengan Penggunaan Kortikosteroid..... | 51 |
| IV. 4. 4 Efek Penggunaan Kortikosteroid Pada Perbaikan Oksigenasi dan Penggunaan Dukungan Ventilasi pada Pasien COVID-19 Derajat Berat dengan ARDS | 52 |
| IV. 4. 5 Hubungan Penurunan Marker Inflamasi dengan Penggunaan Kortikosteroid pada Pasien COVID-19 Derajat Berat dengan ARDS | 53 |
| IV. 4. 6 Hubungan Durasi Hospitalisasi dengan Penggunaan Kortikosteroid pada Pasien COVID-19 Derajat Berat dengan ARDS..... | 54 |
| IV. 5 Pembahasan..... | 54 |
| IV. 6 Keterbatasan Penelitian..... | 63 |
| BAB V..... | 64 |
| PENUTUP..... | 64 |
| V.1 Kesimpulan..... | 64 |
| V.2 Saran | 64 |
| DAFTAR PUSTAKA | 66 |
| RIWAYAT HIDUP..... | 73 |
| LAMPIRAN | 75 |
| Lampiran 1. Penilaian JBI <i>Critical Appraisal Tools</i> untuk Studi Kohort | 75 |
| Lampiran 2. Penilaian JBI <i>Critical Appraisal Tools</i> untuk RCT | 77 |
| Lampiran 3. Hasil Pencarian | 78 |
| Lampiran 4. Dokumentasi Sidang | 81 |
| Lampiran 5. Hasil Uji Turnitin..... | 83 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 1. Pilihan terapi untuk pasien terkonfirmasi | 13 |
| Tabel 2. Dosis, sediaan, dan macam kortikosteroid | 17 |
| Tabel 3. Definisi ARDS Menurut Berlin | 20 |
| Tabel 4. Penelitian Terkait | 24 |
| Tabel 5. Strategi Pencarian Literatur PICO | 30 |
| Tabel 6. JBI Critical Appraisal Tools untuk Studi Kohort..... | 36 |
| Tabel 7. JBI Critical Appraisal Tools untuk RCT..... | 37 |
| Tabel 8. Ekstraksi Data | 38 |
| Tabel 9. Sintesis Data Regimen Kortikosteroid yang Digunakan..... | 45 |
| Tabel 10. Sintesis Data Parameter Hasil Penelitian | 47 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| Gambar 1. SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel respirasi..... | 8 |
| Gambar 2. Mekanisme badai sitokin pada COVID-19 | 9 |
| Gambar 3. Tahap akhir infeksi COVID-19..... | 10 |
| Gambar 4. Gambaran foto thoraks pada pasien COVID-19 | 11 |
| Gambar 5. Gambaran CT-Scan thoraks pada pasien COVID-19 | 11 |
| Gambar 6. Ilustrasi alveolus normal (sebelah kiri) dan alveolus yang rusak pada fase akut Acute Lung Injury dan Acute Respiratory Distress Syndrome (sebelah kanan)..... | 22 |

DAFTAR BAGAN

| | |
|--------------------------------------|----|
| Bagan 1. Kerangka Teori | 26 |
| Bagan 2. Kerangka Konsep..... | 27 |
| Bagan 3. Alur Penelitian | 33 |
| Bagan 4. PRISMA Flow Diagram | 34 |
| Bagan 5. Alur Seleksi Literatur..... | 36 |

DAFTAR GRAFIK

| | |
|--------------------------------------|----|
| Grafik 1. Persentasi Mortalitas..... | 52 |
| Grafik 2. Kadar CRP Darah | 53 |

EFEKTIVITAS PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID TERHADAP PASIEN COVID-19 DERAJAT BERAT DENGAN ARDS

Soraya Maulidina

Abstrak

Pendahuluan: ARDS merupakan komplikasi utama dari infeksi COVID-19 dan berhubungan dengan tingkat mortalitas yang tinggi. Saat ini, tidak ada terapi pasti yang dinyatakan dapat menurunkan mortalitas terkait ARDS baik dengan etiologi COVID-19 atau non-COVID-19. Mekanisme COVID-19 berprogresi menjadi ARDS diduga karena adanya kejadian badai sitokin. Efek anti-inflamasi dari kortikosteroid kemungkinan dapat meredakan hiperinflamasi pada paru dan sistemik akibat peningkatan sekresi sitokin pro-inflamasi. *Systematic review* ini akan mengulas efektivitas penggunaan kortikosteroid terhadap pasien COVID-19 derajat berat dengan ARDS. **Metode:** pencarian literatur *systematic review* menggunakan basis data Pubmed dan Google Scholar dengan mengacu pada metode PRISMA-P. Literatur yang didapatkan kemudian diseleksi melalui JBI *Critical Appraisal Checklist*. **Hasil:** pemberian kortikosteroid dengan dosis rendah-tinggi metilprednisolon IV 0,6 – 8 mg/kg/hari atau dosis tinggi deksametason IV 10 – 20 mg/hari selama 10 hari saat fase awal ARDS atau berisiko mengalami ARDS (perburukan klinis >7 hari onset gejala) atau >72 jam saat hospitalisasi memberikan hasil bermanfaat pada pasien COVID-19 derajat berat dengan ARDS. Kortikosteroid berkaitan dengan penurunan kadar CRP darah, perbaikan ventilasi dan oksigenasi, namun tidak menurunkan risiko mortalitas dan durasi hospitalisasi. **Kesimpulan:** penggunaan kortikosteroid membantu memberikan hasil menguntungkan pada pasien COVID-19 derajat berat dengan ARDS.

Kata Kunci: COVID-19, ARDS, Kortikosteroid.

EFEKTIVITAS PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID TERHADAP MORTALITAS PASIEN COVID-19 DERAJAT BERAT DENGAN ARDS

Soraya Maulidina

Abstract

Introduction: ARDS is a major complication of COVID-19 infection and is associated with a high mortality rate. Currently, no definitive therapy has been shown to reduce ARDS-related mortality with either COVID-19 or non-COVID-19 etiology. The mechanism COVID-19 progresses to ARDS is thought to be due to a cytokine storm. The anti-inflammatory effect of corticosteroids may reduce pulmonary and systemic hyperinflammation due to increased secretion of pro-inflammatory cytokines. This systematic review will review the effectiveness of using corticosteroids in severe COVID-19 patients with ARDS. **Method:** A systematic review was conducted by searching the literature on Pubmed and Google Scholar databases with reference to the PRISMA-P method. The literature obtained was then selected through the JBI Critical Appraisal Checklist. **Results:** administration of corticosteroids with low-high doses of IV methylprednisolone 0.6 – 8 mg/kg/day or high doses of IV dexamethasone 10 – 20 mg/day for 10 days during the early phase of ARDS or risk of developing ARDS (clinical worsening >7 days of onset symptoms) or >72 hours of hospitalization yielded beneficial outcomes in severe COVID-19 patients with ARDS. Corticosteroids were associated with a decreased blood CRP levels, improved ventilation and oxygenation, but did not reduced the risk of mortality and decrease the duration of hospitalization. **Conclusion:** the use of corticosteroids helps to provide beneficial outcomes in severe COVID-19 patients with ARDS.

Keyword: COVID-19, ARDS, Corticosteroid.