

**KAJIAN PUSTAKA PERBANDINGAN EFEKTIVITAS DAN
KEAMANAN ENOKSAPARIN DOSIS TERAPI DAN DOSIS
PROFILAKSIS PADA PASIEN COVID-19**



CINTHYA CAESARANI PUTRI JUWITA

2443018299

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2023

**KAJIAN PUSTAKA PERBANDINGAN EFEKTIVITAS DAN
KEAMANAN ENOKSAPARIN DOSIS TERAPI DAN DOSIS
PROFILAKSIS PADA PASIEN COVID-19**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

CINTHYA CAESARANI PUTRI JUWITA

2443018299

Telah disetujui pada tanggal 13 Juni 2023 dan dinyatakan LULUS

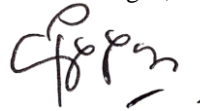
Pembimbing I,



apt. Ulvi Nur Rista, M.Farm.Klin.

SIPA. 503.446/932/B/SIPA/436.7.15/2022

Pembimbing II,



apt. Ida Ayu Andri P., M.Farm.

NIK. 241.18.1017

Mengetahui,
Ketua Penguji,



apt. Yufita Ratnasari Wilianto, S.Farm., M.Farm.Klin.

NIK 241.19.1061

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Kajian Pustaka Perbandingan Efektivitas dan Keamanan Enoksaparin Dosis Terapi dan Dosis Profilaksis pada Pasien COVID-19** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 18 Mei 2023



Cintha Caesarani Rutji Juwita
2443018299

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh

Surabaya, 18 Mei 2023



Cintha Caesarani Putri Juwita
2449018299

ABSTRAK

KAJIAN PUSTAKA PERBANDINGAN EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN ENOKSAPARIN DOSIS TERAPI DAN DOSIS PROFILAKSIS PADA PASIEN COVID-19

CINTHYA CAESARANI PUTRI JUWITA
2443018299

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi menular di saluran pernafasan yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dengan gejala ringan, berat hingga kritis. Pasien COVID-19 berat, terjadi respon imun yang berlebihan dan menyebabkan badai sitokin sistemik yang mencetuskan terjadinya *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*. Respon inflamasi sistemik berlebihan dapat menyebabkan terjadinya endoteliopati sistemik dan keadaan hiperkoagulasi, dengan demikian antikoagulan Enoksaparin dapat dipertimbangkan sebagai terapi pada pasien COVID-19. Namun saat ini masih terdapat heterogenitas hasil penelitian yang bervariasi, maka penting dilakukan penelitian dengan metode kajian pustaka untuk mengetahui efektivitas dan keamanan perbandingan antikoagulan Enoksaparin dosis terapi dengan Enoksaparin dosis profilaksis pada pasien COVID-19. Proses penelusuran artikel menggunakan *database PubMed, Google Scholar*, kombinasi kata kunci dan metode *pearl growing* kemudian didapatkan 4 artikel yang memenuhi kriteria inklusi, dua artikel dengan desain penelitian *Cohort Retrospective* dan dua artikel dengan desain penelitian *Randomized Controlled Trial*. Berdasarkan parameter efektivitas penurunan nilai D-dimer antar kedua dosis masih sangat terbatas, belum ada yang cukup untuk mendukung dosis terapi lebih baik daripada dosis profilaksis ataupun sebaliknya, dikarenakan kedua artikel yang digunakan pada kajian ini tidak menggunakan parameter perbaikan nilai D-dimer yang seragam. Seluruh artikel pada penggunaan dosis terapi dengan dosis profilaksis dalam tingkat mortalitas tidak ada perbedaan yang signifikan dalam menurunkan tingkat kematian pada pasien COVID-19 dan berdasarkan parameter keamanan penggunaan Enoksaparin dilihat dari risiko perdarahan, dapat disimpulkan risiko perdarahan lebih rendah dengan Enoksaparin dosis profilaksis.

Kata kunci: COVID-19, Enoksaparin, D-dimer, tingkat kematian, risiko perdarahan

ABSTRACT

LITERATURE REVIEW ON THE COMPARATIVE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ENOXAPARIN THERAPEUTIC DOSE AND PROPHYLACTIC DOSE IN COVID-19 PATIENTS

**CINTHYA CAESARANI PUTRI JUWITA
2443018299**

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a respiratory infectious disease caused by SARS-CoV-2 with mild, severe and critical symptoms. In severe COVID-19 patients, an excessive immune response occurs and causes a systemic cytokine storm that triggers Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). Excessive systemic inflammatory response can cause systemic endotheliopathy and hypercoagulable state, thus Enoxaparin anticoagulant can be considered as therapy in COVID-19 patients. However, currently there is heterogeneity in the results of various studies, so it is important to conduct research using the literature review method to determine the effectiveness and safety of comparing therapeutic doses of Enoxaparin anticoagulant with prophylactic doses of Enoxaparin in COVID-19 patients. The article search process used the PubMed database, Google Scholar, a combination of keywords and the pearl growing method and obtained 4 articles that met the inclusion criteria, two articles with a Retrospective Cohort research design and two articles with a Randomized Controlled Trial research design. Based on the parameters of the effectiveness of reducing D-dimer values between the two doses is still very limited, there is not enough to support the therapeutic dose is better than the prophylactic dose or vice versa, because the two articles used in this study did not use uniform D-dimer value improvement parameters. All articles on the use of therapeutic doses with prophylactic doses in mortality rates have no significant difference in reducing mortality rates in COVID-19 patients and based on the safety parameters of the use of Enoxaparin seen from the risk of bleeding it can be concluded that the risk of bleeding is lower with prophylactic doses of Enoxaparin.

Keywords: COVID-19, Enoxaparin, D-dimer, mortality rate, bleeding risk

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“Kajian Pustaka Perbandingan Efektivitas dan Keamanan Enoksaparin Dosis Terapi dan Dosis Profilaksis pada Pasien COVID-19”**. Skripsi ini ditulis dengan tujuan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Dalam menyusun skripsi ini tentu saja saya selaku penulis banyak menemui kesulitan dan hambatan, akan tetapi berkat bantuan, bimbingan, dan nasihat dari berbagai pihak saya bisa menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih sebesar- besarnya terutama kepada:

1. Allah SWT atas rahmat yang diberikan kepada penulis mulai dari awal hingga menyelesaikan skripsi.
2. Kepada diri saya sendiri yang selalu berusaha mengendalikan rasa cemas, tidak percaya diri selama menyelesaikan skripsi.
3. Kepada orang tua saya Erix Zelando dan Gusniati yang telah berjuang disamping penulis dalam perjalanan penulis selama kuliah, memberikan motivasi, dan dukungan moral dan material bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini dan dapat menyelesaikan Pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Amelia Violina Caesar Rahmadhani, adek penulis yang telah memberikan saya *support* selama kuliah dan proses menyelesaikan skripsi.

5. apt. Ulvi Nur Rista, S.Farm, M.Farm.Klin. selaku dosen pembimbing 1 dan apt. Ida Ayu Andri P., S.Farm., M.Farm. selaku dosen pembimbing 2 penulis yang telah meluangkan waktu untuk memberi nasihat, saran, ilmu, tuntunan yang sangat membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Saya sangat berterima kasih atas perhatian dan kesabaran dari kedua ibu pembimbing.
6. Kepada penguji (apt. Yufita Ratnasari Wilianto, S.Farm., M.Farm.Klin. selaku dosen penguji satu dan apt. Galuh Nawang Prawesti, M.Farm.Klin. selaku dosen penguji dua yang telah memberikan banyak masukan serta saran perbaikan kepada penulis).
7. apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
8. apt. Sumi Wijaya, Ph.D. selaku Dekan dan apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm. selaku Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
9. apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm. selaku PA saya yang memberikan nasihat dan semangat kepada saya dalam menyelesaikan skripsi dan membimbing saya selama masa perkuliahan.
10. Rafi Aditya Dipraja yang mendoakan dan memberikan semangat pada penulis untuk menyelesaikan skripsi.
11. Sahabat seperjuangan penulis Anindita Indah Pradipta, Dinda Listya, Inka Ayu, Dwiandini yang memberikan semangat hingga kebersamaan yang menyenangkan selama dibangu perkuliahan.
12. Teman - teman kos No.71 Ayu kanti, Sherlilyta, Havis Nutrianti, Agatha Tyas yang memberikan semangat, nasihat, bantuan hingga

kebersamaan yang sangat berarti bagi saya dari awal berkuliah di UKWMS hingga menyelesaikan skripsi.

Surabaya, 18 Mei 2023

Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|----------------|
| ABSTRAK..... | i |
| <i>ABSTRACT</i> | ii |
| KATA PENGANTAR..... | iii |
| DAFTAR ISI..... | vi |
| DAFTAR TABEL..... | viii |
| DAFTAR GAMBAR..... | x |
| DAFTAR LAMPIRAN | xi |
| DAFTAR SINGKATAN | xii |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1. Latar Belakang | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 6 |
| 1.3. Tujuan Penelitian..... | 7 |
| 1.4. Manfaat Penelitian..... | 7 |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA | 9 |
| 2.1. Tinjauan Tentang COVID-19 | 9 |
| 2.1.1. Definisi | 9 |
| 2.1.2. Epidemiologi | 10 |
| 2.1.3. Etiologi | 10 |
| 2.1.4. Penularan..... | 11 |
| 2.1.5. Manifestasi klinis..... | 11 |
| 2.1.6. Patogenesis koagulopati terhadap pasien COVID-19..... | 12 |
| 2.1.7. Pemberian Antikoagulan pada Pasien COVID-19 | 13 |
| 2.2. Tinjauan tentang Enoksaparin..... | 17 |
| 2.2.1. Pengertian Enoksaparin..... | 17 |

| | Halaman |
|--|----------------|
| 2.2.2. Farmakodinamik | 19 |
| 2.2.3. Farmakokinetik | 19 |
| 2.2.4. Dosis..... | 20 |
| 2.3. Tinjauan tentang Kajian Pustaka | 20 |
| 2.4. Tinjauan <i>Searching Strategy</i> | 22 |
| 2.5. Kerangka Konseptual | 24 |
| BAB 3 METODE PENELITIAN..... | 25 |
| 3.1. Jenis Penelitian | 25 |
| 3.2. Pencarian Pustaka..... | 25 |
| 3.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi..... | 26 |
| 3.4. Proses pemilihan Artikel Terpilih | 26 |
| 3.5. Definisi Operasional Penelitian..... | 27 |
| 3.6. Ekstraksi Data | 28 |
| 3.7. Analisa Data | 28 |
| 3.8. Tahapan Penelitian | 29 |
| BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN | 30 |
| 4.1 Hasil Penelitian | 30 |
| 4.1.1 Gambaran Umum Proses Pencarian Artikel Terpilih | 30 |
| 4.1.2 Karakteristik Artikel Terpilih | 30 |
| 4.1.3 Kajian Pustaka Efektivitas Penggunaan Enoksaparin Pada Pasien COVID-19..... | 31 |
| 4.1.4 Kajian Pustaka Keamanan Penggunaan Enoksaparin Pada Pasien COVID-19..... | 31 |
| 4.2 Pembahasan..... | 39 |
| BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN | 47 |
| 5.1 Kesimpulan | 47 |
| 5.2 Saran | 48 |

| | Halaman |
|---------------------|----------------|
| DAFTAR PUSTAKA..... | 49 |
| LAMPIRAN..... | 51 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|-------------------|---|
| Tabel 2. 1 | Klasifikasi Tingkat Keparahan (PDPI, 2022)..... 12 |
| Tabel 2. 2 | Kriteria DIC Berdasarkan <i>The International Society of Thrombosis Haemostasis</i> (ISTH) (PDPI, 2022)..... 14 |
| Tabel 2. 3 | Risiko Perdarahan Tabel IMROVE. 15 |
| Tabel 3. 1 | Kata Kunci Pencarian 25 |
| Tabel 4. 1 | Karakteristik Artikel Terpilih..... 32 |
| Tabel 4. 2 | Artikel Terkait Efektivitas Enoksaparin Berdasarkan Parameter Penurunan Nilai D-dimer..... 36 |
| Tabel 4. 3 | Artikel Terkait Efektivitas Enoksaparin Berdasarkan Parameter Tingkat Mortalitas 37 |
| Tabel 4. 4 | Artikel Terkait Keamanan Enoksaparin Berdasarkan Parameter Jumlah Yang Mengalami Perdarahan..... 38 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|----------------|
| Gambar 2. 1 Algoritma Tatalaksana Koagulasi Pada COVID-19 Berdasarkan Marker Laboratorium Sederhana | 16 |
| Gambar 2. 2 Struktur Kimia Enoksaparin (European Pharmacopoeia 7 th Ed, 2010) | 17 |
| Gambar 2. 3 Kerangka Konseptual..... | 24 |
| Gambar 3. 1 Alur Pelaksanaan Penelitian..... | 29 |
| Gambar 4. 1 Alur Proses Skrining Pustaka | 30 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|---------------------------------------|----------------|
| LAMPIRAN Tabel Kompilasi | 51 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|------------|--|
| COVID-19 | : <i>Coronavirus Disease 2019</i> |
| Kemendes | : Kementerian Kesehatan |
| PDPI | : Perhimpunan Dokter Paru Indonesia |
| PHEIC | : <i>Public Health Emergency of International Concern</i> |
| TMPRSS2 | : <i>Transmembrane Serine Protease Type 2</i> |
| WHO | : <i>World Health Organization</i> |
| SARS-CoV-1 | : <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-1</i> |
| SARS-CoV-2 | : <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i> |
| MERS-CoV | : <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i> |
| ICU | : <i>Intensive Care Unit</i> |
| ACE-2 | : <i>Angiotensin Converting Enzym-2</i> |
| NET | : <i>Neutrophil Extracellular Trap</i> |
| FDP | : <i>Fibrinogen-Degradation Product</i> |
| APTT | : <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> |
| ISTH | : <i>The International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> |
| PT | : Protrombin |
| UFH | : <i>Unfractionate Heparin</i> |
| LMWH | : <i>Low-Molecular Weight Heparin</i> |
| HIT | : <i>Heparin Induced Trombocytopenia</i> |
| ATIII | : Antitrombin III |
| AAT | : <i>Alpha-1-antitrypsin</i> |
| KID | : Koagulopati Intravaskuler Diseminata |
| LED | : Laju Endapan Darah |
| CRP | : C-Reaktif Protein |
| ACE2 | : <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i> |

| | |
|------|--|
| SIRS | : <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> |
| ARDS | : <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> |
| DVT | : <i>Deep Vein Thrombosis</i> |
| EP | : <i>Emboli Paru</i> |
| RCT | : <i>Randomized Controlled Trial</i> |