

Evaluasi Penggunaan Fondaparinux terhadap Fungsi Ginjal pada Pasien Covid-19 dengan Penurunan eGFR di Rumah Sakit

Evaluation of Fondaparinux Use on Kidney Function in Hospitalized COVID-19 Patients with Decreased eGFR

Eka Putri Nurhidayah^{1*}, Didik Hasmono², Ruddy Hartono³

¹Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo, Email : eka.putri@uam.ac.id

²Departemen Farmasi Praktis, Joenoes Kampus C UNAIR., Universitas Airlangga, Surabaya

³Farmasi Klinis, Rumah Sakit Bhayangkara H.S. Samsuerti Mertojoso, Surabaya

Abstrak

Latar Belakang: Pandemi Covid-19 telah menyebabkan peningkatan angka rawat inap pasien dengan komplikasi multisistem, termasuk gangguan koagulasi dan penurunan fungsi ginjal. Fondaparinux, sebagai antikoagulan sintetik dengan risiko trombositopenia yang lebih rendah, sering digunakan sebagai alternatif heparin. Namun, penggunaannya pada pasien dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (eGFR) masih menjadi perdebatan karena eliminasi obat ini bergantung pada fungsi ginjal. **Tujuan:** Mengevaluasi dampak penggunaan fondaparinux terhadap fungsi ginjal, khususnya perubahan eGFR dan serum kreatinin pada pasien Covid-19 yang mengalami penurunan fungsi ginjal selama perawatan di rumah sakit Bhayangkara Surabaya. **Metode:** Penelitian ini studi dengan metode kuantitatif observasional yang bersifat retrospektif yang melibatkan pasien Covid-19 yang menerima fondaparinux di instalasi rawat inap rumah sakit Bhayangkara periode bulan juni 2020-Oktober 2021. Data dikumpulkan dari rekam medis pasien selama masa rawat inap, termasuk dosis fondaparinux, nilai eGFR dan serum kreatinin awal dan akhir, serta parameter klinis lain yang relevan. Analisis statistik *wilcoxon test* dilakukan untuk melihat perbedaan signifikan nilai serum creatinine dan eGFR setelah pemberian Fondaparinux. **Hasil:** Dari 535 pasien yang dianalisis, 56 rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi. Berdasarkan analisis *wilcoxon test* diketahui bahwa terdapat peningkatan eGFR secara signifikan berturut-turut (p-value 0,012, CI 95%; p-value 0,043, CI 95%; p-value 0,000, CI 95%), penurunan SCr secara signifikan berturut-turut (p-value 0,035, CI 95%; p-value 0,043, CI 95%; p-value 0,000, CI 95%) berdasarkan masing-masing derajat keparahan COVID-19. **Kesimpulan:** Penggunaan Fondaparinux dapat memperbaiki fungsi ginjal dinilai dari penurunan serum kreatinin dan peningkatan eGFR yang signifikan dan dari hasil evaluasi tidak terdapat insidensi perdarahan selama penggunaan Fondaparinux.

Kata kunci: Fondaparinux; Covid-19; Fungsi Ginjal; eGFR; Antikoagulan

Abstract

Background: The COVID-19 pandemic has resulted in increased hospitalization rates among patients with multisystem complications, including coagulation disorders and decreased renal function. Fondaparinux, a synthetic anticoagulant with a lower risk of thrombocytopenia, is often used as an alternative to heparin. However, its use in patients with reduced glomerular filtration rate (eGFR) remains debatable, as its elimination is dependent on renal function. **Objective:** This study aims to evaluate the impact of fondaparinux on renal function, specifically examining changes in eGFR and serum creatinine levels in COVID-19 patients with impaired renal function during treatment at Bhayangkara South Surabaya Hospital. **Methods:** This research employed a retrospective observational quantitative approach, involving COVID-19 patients who received fondaparinux at the inpatient facility of Bhayangkara Hospital from June 2020 to October 2021. Data were collected from the medical records of patients during their hospitalization, including fondaparinux dosage and eGFR and serum creatinine values, as well as other relevant clinical parameters. Statistical analysis using the Wilcoxon test was conducted to assess significant differences in serum creatinine and eGFR values following fondaparinux administration. **Results:** Of the 535 patients analyzed, 56 medical records met the inclusion criteria. The results of the Wilcoxon test analysis showed that there was a significant increase in eGFR (p-value 0.012, CI 95%; p-value 0.043, CI 95%; p-value 0.000, CI 95%), a substantial decrease in SCr (p-value 0.035, CI 95%; p-value 0.043, CI 95%; p-value 0.000, CI 95%) based on each degree of COVID-19.

* Corresponding Author: Eka Putri Nurhidayah, Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

E-mail : eka.putri@uam.ac.id

Doi : 10.35451/jfm.v7i2.2731

Received : April 24, 2025. Accepted: April 28, 2025. Published: April 30, 2025

Copyright (c) 2025 Eka Putri Nurhidayah. Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

severity. **Conclusion:** The use of fondaparinux may improve kidney function, as indicated by significant decrease in serum creatinine and an increase in eGFR. Furthermore, no bleeding incidents were observed during the use of fondaparinux.

Keywords: Fondaparinux; Covid-19; Kidney Function; eGFR; Anticoagulant

1. PENDAHULUAN

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) merupakan jenis virus corona terbaru yang menyebabkan penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) [1]. Penyakit ini menyebabkan peningkatan mendadak yang signifikan dalam rawat inap untuk kasus pneumonia dengan gangguan multiorgan yang kemudian pada tanggal 11 Maret 2020 dinyatakan oleh WHO (*World Health Organization*) sebagai pandemik dan menjadi masalah kesehatan global di seluruh dunia [2]. Berdasarkan update WHO di awal bulan Juli 2021 kasus terkonfirmasi secara global telah mencapai 190 juta kasus dengan 4 juta laporan kematian akibat COVID-19. Kemenkes Republik Indonesia menyebutkan total insidensi infeksi COVID-19 dalam negeri sejak bulan Maret 2020-Februari 2021 telah mencapai sekitar 1,2 juta kasus dengan 33 ribu laporan kematian. Tercatat sebanyak 51,5% kasus ditemukan pada laki-laki. Paling banyak terjadi pada rentang usia 45-54 tahun, serta angka kematian tertinggi ditemukan pada pasien berusia 55-64 tahun.

Standar pencegahan dan pengendalian infeksi COVID-19 di beberapa negara hingga saat ini mengoptimalkan pemberian terapi suportif sesuai dengan kondisi masing-masing pasien. Tambahan oksigenasi, antikoagulan, antipiretik dan dukungan ventilasi mekanis apabila diperlukan merupakan manajemen utama yang dapat diberikan. Selain itu *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) merekomendasikan pemberian antimalaria, antivirus, antibakteri, dan imunomodulator dapat dipertimbangkan untuk digunakan berdasarkan benefit yang dilaporkan pada uji coba klinis skala kecil, meskipun secara efektivitas beberapa obat tersebut masih kontroversial karena terbatasnya uji klinis [3].

Spektrum klinis akibat infeksi COVID-19 sangat luas, dari yang asimtomatik atau dengan gejala saluran napas atas ringan hingga penyakit yang kritis dengan keterlibatan multiorgan, termasuk pada organ ginjal. Hal ini disebabkan oleh salah satu mekanisme spesifik SARS-CoV-2 yang menginduksi fase protrombotik selama infeksi dan dibuktikan dengan penemuan trombus mikrovaskular di pembuluh darah ginjal pada otopsi pasien COVID-19 [4]. Adanya deposisi trombotik mikrovaskular pada aliran darah dapat menyebabkan penghambatan suplai oksigenasi dan berdampak pada gangguan multiorgan sampai dengan kematian [5].

Lebih dari 700 pasien yang dirawat inap dengan COVID-19 dapat berkembang pada kondisi AKI (Acute Kidney Injury), proteinuria dan hematuria dengan persentase 5%, 44% dan 27% [6]. Berdasarkan temuan kasus tersebut serta risiko komplikasi trombus pada pasien COVID-19, ada beberapa hal yang perlu diperhatikan yaitu terkait penilaian prognosis dari fungsi ginjal dan terapi antikoagulan. Beberapa penelitian telah menggunakan berbagai parameter dalam mengukur fungsi ginjal dalam prediksi mortalitas pasien, termasuk Blood Urea Nitrogen (BUN) dan Serum Creatinine (SCr) yang diukur secara langsung dalam formula estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR). Nilai eGFR <60 ml/menit menunjukkan risiko pasien dapat mengalami komplikasi toksisitas pengobatan, gangguan metabolik-endokrin serta dampak progresifitas penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal kronis [7].

Sama dengan elevasi nilai SCr, nilai elevasi BUN juga sering ditemukan pada pasien COVID-19. Namun peningkatan nilai BUN dapat dipengaruhi oleh kondisi lain yang tidak terkait dengan gangguan ginjal seperti perdarahan gastrointestinal atas, dehidrasi, kondisi katabolik dan diet tinggi protein. Karena hal tersebut SCr dinilai memiliki penilaian fungsi ginjal yang lebih akurat dibanding BUN meskipun secara progresifitas BUN cenderung meningkat lebih awal pada gangguan ginjal [8].

Dari laporan kasus, tercatat tiga pasien mendapatkan terapi antikoagulan sistemik heparin dengan nilai penurunan eGFR (32-52) ml/menit disertai elevasi nilai BUN (63-69) mg/dl dan serum kreatinin (1,42-5,32) mg/dl. Dari hasil evaluasi pemberian heparin selama 6-10 hari, ditemukan peningkatan nilai eGFR (54->60) ml/menit diikuti

dengan penurunan nilai SCr (1,02-3,54) mg/dl dan BUN (31-59) mg/dl. Berdasarkan hasil observasi tersebut ada dugaan bahwa pemberian antikoagulan dapat meningkatkan fungsi ginjal pada pasien COVID-19. Terdapat penarikan hubungan temporal antara pemberian antikoagulan sistemik terhadap peningkatan fungsi ginjal dengan hipotesis membantu perbaikan perfusi ginjal karena mampu meringankan beban pembentukan mikrovaskular trombus berhubungan dengan status elevasi marker D-dimer [9,10]. Namun perlu lebih banyak data yang dikumpulkan untuk menguji hipotesis ini dengan mempertimbangkan risiko dan manfaat pemberian antikoagulan pada pasien [11]

Dari uraian diatas, maka penting dilakukan evaluasi fungsi ginjal dengan monitoring serum kreatinin dan perhitungan eGFR untuk melihat prediksi positif pemberian antikoagulan pada pasien COVID-19 dengan gangguan ginjal. Kebutuhan pemberian antikoagulan biasa ditemui pada pasien dengan gejala sedang-kritis yang menunjukkan kondisi pneumonia pada pemeriksaan thorax berkaitan dengan aktivasi kaskade koagulasi yang aktif pada *pulmonary stage* [12]. Antikoagulan tromboprolifaksis yang menjadi fokus utama pada penelitian ini adalah Fondaparinux. Sama dengan *Unfractionated Heparin* (UFH) dan *Low molecular weight heparin* (LMWH) Fondaparinux juga termasuk alternatif tromboprolifaksis yang direkomendasikan oleh guideline International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH), American Society of Hematology (ASH), dan Pedoman tatalaksana COVID-19 (PDPI). Dari ketiga obat tersebut Fondaparinux memiliki aktivitas anti-Xa yang tertinggi dengan mekanisme mengurangi pembentukan trombus yang berakibat pada aktivasi fibrin lebih lanjut. Kelebihan lain Fondaparinux adalah cocok untuk mengatasi kondisi heparin induced thrombocytopenia (HIT) akibat penggunaan heparin. Berdasarkan laporan akumulasi insidensi HIT, tercatat sebanyak 88 pasien (12%) mengalami penurunan trombosit setelah terapi UFH diberikan selama 25 hari dengan minimal pemberian selama 5 hari, dan peningkatan level antiheparin-PF4 pada sebagian besar pasien yang dirawat dengan LMWH [12]. Selain itu tidak terjadi interaksi relatif Fondaparinux terhadap antivirus yang biasa digunakan pada kasus infeksi COVID-19, sehingga obat tersebut memenuhi syarat sebagai kandidat potensial dalam pencegahan komplikasi trombotik [13]. Meskipun risiko terjadinya perdarahan penggunaan Fondaparinux dapat terjadi akibat akumulasi obat pada pasien dengan gangguan ginjal, namun berdasarkan laporan evaluasi penggunaan Fondaparinux 2,5 mg/hari selama 28 hari menunjukkan insidensi major bleeding (MB) lebih sedikit dibandingkan dengan Enoxaparin 4000-6000 UI/hari [14].

Berdasarkan formulasinya Fondaparinux termasuk antikoagulan yang tidak mengandung unsur babi sebagai unsur yang dihindarkan dalam penggunaan di Indonesia [15,16]. Karena hal tersebut mayoritas rumah sakit di Indonesia sering menggunakan obat ini sebagai pilihan tromboprolifaksis COVID-19. Salah satu aplikasinya yaitu pada rumah sakit Bhayangkara yang aktif sebagai rumah sakit rujukan pasien COVID-19 yang berlokasi di wilayah surabaya selatan. Saat ini prioritas penelitian Fondaparinux terkait COVID-19 masih termasuk rendah dibandingkan dengan UFH-LMWH yaitu mencapai rata-rata (4,89%) vs (7,53%) [17].

2. METODE

Jenis atau Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian metode kuantitatif observasional yang bersifat retrospektif. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk menganalisis terkait efek pemberian antikoagulan Fondaparinux terhadap pasien COVID-19 derajat sedang, berat, kritis dengan baseline penurunan fungsi ginjal (eGFR <60 ml/menit) di rumah sakit Bhayangkara Surabaya berdasarkan hasil evaluasi serum kreatinin dan perhitungan eGFR.

Populasi, Sampel, Besar Sampel, Teknik Pengambilan Sampel

Populasi penelitian adalah seluruh rekam medik pasien COVID-19 yang mendapatkan perawatan di rumah sakit Bhayangkara Surabaya. Sampel penelitian berupa data rekam medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Teknik pengambilan sampel diambil secara non-random *purposive sampling*. Artinya setiap sampel diambil secara tidak acak dan didasarkan pertimbangan yang dibuat sendiri oleh peneliti terhadap populasi yang sudah diketahui ciri dan sifat populasi tersebut. Penelitian ini menggunakan metode *time limited sampling* dengan pembatasan waktu sampling pada periode bulan Juni 2020 sampai dengan Oktober 2021.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi Penelitian

Kriteria Inklusi Penelitian

- a) Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 berdasarkan hasil Swab PCR dengan derajat keparahan (sedang-kritis) dan mendapatkan perawatan di rumah sakit Bhayangkara Surabaya
- b) Pasien berusia ≥ 18 tahun
- c) Pasien mendapatkan terapi Fondaparinux selama perawatan di rumah sakit
- d) Memenuhi kriteria eGFR (MDRD Formula) <60 ml/min pada baseline pemberian Fondaparinux
- e) Data demografi dan laboratorium yang perlu dianalisis terakses lengkap (pre-post) terapi Fondaparinux

Kriteria Eksklusi Penelitian

- a) Pasien dengan nilai trombosit $<50.000/\mu\text{L}$
- b) Penggunaan Fondaparinux bersama antikoagulan lain

Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan meliputi rekam medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Kemudian akan dicatat variabel-variabel penelitian yang dibutuhkan dalam pengolahan data untuk diobservasi. Input data berdasarkan format lembar kerja Microsoft Excel yang akan dibedakan setiap satu lembar kerja untuk satu pasien. Lembar kerja meliputi data demografi, observasi data klinis, laboratorium dan terapi (jenis, dosis, durasi) perawatan, observasi ada/tidak insidensi perdarahan. Pengukuran eGFR dilakukan berdasarkan MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) dengan formula $\text{eGFR} = 175 \times (\text{serum kreatinin})^{-1,154} \times (\text{usia})^{-0,203} \times 1,212$ (Afrika Amerika) $\times 0,742$ (wanita).

Lokasi Penelitian dan Waktu Penelitian

Lokasi pengambilan data penelitian dilakukan di rekam medis COVID-19 dengan sampel sesuai dengan kriteria inklusi di rumah sakit Bhayangkara Surabaya. Waktu pengambilan data dilakukan pada periode bulan November 2021-Januari 2022.

Analisa Data

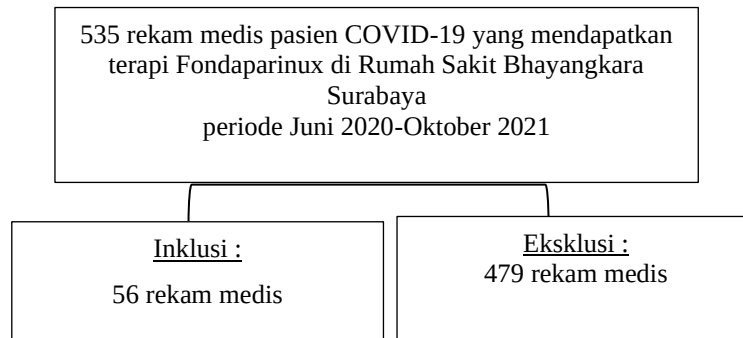
- a). Uji deskriptif meliputi data pasien (Umur, jenis kelamin, BMI, komorbiditas, gejala admisi, insidensi perdarahan dan lainnya).
- b) Uji normalitas data hasil observasi (eGFR, SCr) pre-post pemberian Fondaparinux menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov. Apabila data berdistribusi normal maka untuk analisis pemberian Fondaparinux terhadap evaluasi fungsi ginjal dapat digunakan uji statistika parametrik dependent- t test, sedangkan data yang tidak berdistribusi normal menggunakan Wilcoxon test uji statistika non parametrik dengan menyertakan rerata (mean) dan standar deviasi (SD). Nilai signifikansi yang digunakan adalah $p (<0,05)$, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan nilai serum creatinine dan eGFR setelah pemberian Fondaparinux.

Etik Penelitian

Uji kelayakan etik penelitian ini diajukan kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan di Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya. Penelitian telah dinyatakan layak etik dengan nomor surat No.26/XI/2021/KEPK/RUMKIT.

3. HASIL

Dari total 535 rekam medis pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi Fondaparinux di Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya, didapatkan sebanyak 56 rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Kemudian data karakteristik pasien dianalisis secara deskriptif, dan dilanjutkan dengan uji normalitas data *baseline* dan *post* (eGFR, SCr) pemberian Fondaparinux serta uji *pre-post* (eGFR, SCr) berdasarkan kelompok derajat dan beban koagulasi D-dimer.

**Gambar 1.** Jumlah rekam medis dalam penentuan kriteria inklusi-eksklusi**Data Karakteristik Pasien**

Tabel 1 mendeskripsikan bahwa karakteristik pasien terbanyak berjenis kelamin laki-laki yaitu sejumlah (37 orang ; 67%). Mayoritas pasien berusia 46-55 tahun dengan jumlah dan persentase sebanyak (16 orang ; 28%). Hampir dari setengah pasien penelitian memiliki riwayat komorbid hipertensi (24 orang ; 43%). Sedangkan pada posisi kedua ditemukan pasien dengan riwayat komorbid Diabetes Mellitus Tipe 2 (19 orang ; 34%). Berdasarkan observasi gejala klinis keseluruhan selama admisi di rumah sakit, mayoritas pasien mengalami gejala batuk (54 orang ; 97%), sesak (52 orang ; 93%), dan demam (42 orang ; 75%). BMI pasien cenderung normal (48 orang ; 86%) dibandingkan BMI *overweight* pada (8 pasien ; 14%). Status derajat COVID-19 pada penelitian ini paling banyak masuk dalam kelompok derajat kritis (27 orang ; 49%) dan derajat sedang (24 orang ; 42%), dengan dua catatan kematian pada pasien derajat kritis yang mengalami gagal nafas berat.

Tabel 1. Data Karakteristik Pasien Penelitian

Karakteristik Pasien	Total pasien (n=56)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	37	67
Perempuan	19	34
Usia		
26-35 tahun	3	5
36-45 tahun	7	13
46-55 tahun	16	28
56-65 tahun	15	27
>65 tahun	15	27
BMI (Body mass index)		
20-25 kg/m ² (normal)	48	86
26-28 kg/m ² (overweight)	8	14
Riwayat Komorbid		
Diabetes Mellitus Tipe 2	19	34
Penyakit Jantung Kronis	7	13
Hipertensi	24	43
Dislipidemia	1	2
Chronic kidney disease	1	2
Human Immunodeficiency Virus	1	2
Gejala klinis		
Demam	42	75
Batuk	54	97
Sesak	52	93
Fatigue	42	75
Nyeri tenggorokan	10	18
Pusing	28	50
Nyeri abdomen	12	22
Diare	9	16
Mual	35	63

Karakteristik Pasien	Total pasien (n=56)	Persentase (%)
Anosmia	3	5
Penurunan nafsu makan	10	18
Flu	9	17
Derajat keparahan COVID-19		
Sedang	24	42
Berat	5	9
Kritis	27	49
Karakteristik survival		
Meninggal	2	4
Hidup	54	96

Data Profil Penggunaan Fondaparinux

Dilihat dari tabel 2 pasien dapat diberikan dosis Fondaparinux yang sama tanpa perubahan seperti 2,5 mg/hari atau 5mg/hari selama durasi penggunaan antikoagulan. Beberapa pasien tercatat mengalami perubahan dosis antikoagulan Fondaparinux mulai dari dosis 2,5 mg/hari menjadi maksimal dosis 7,5 mg/hari. Perubahan hingga pemberian dosis maksimal Fondaparinux tersebut paling sering terjadi pada pasien COVID-19 derajat berat dan kritis. Berdasarkan durasi pemberiannya, Fondaparinux tercatat paling sering digunakan selama 2-7 hari (34 orang ; 61%) dan paling lama dalam durasi 14-17 hari (3 orang ; 5%).

Tabel 2. Profil Penggunaan Fondaparinux Berdasarkan Derajat Keparahan COVID-19

Dosis (mg/subkutan)/hari	Derajat keparahan COVID-19					
	Sedang		Berat		Kritis	
	Frekuensi	%	Frekuensi	%	Frekuensi	%
2,5	11	44	1	20	10	38
5	7	28	1	20	8	30
2,5-5	5	20	1	20	3	12
2,5-7,5	1	4	-	-	3	12
5-7,5	1	4	2	40	2	8

Tabel 3. Durasi Pemberian Fondaparinux

Durasi Pemberian Fondaparinux	Frekuensi	Persentase (%)
2-7 hari	34	61
8-12 hari	19	34
14-17 hari	3	5

Data Status D-dimer Setelah Pemberian Fondaparinux

Tabel 4 menunjukkan bahwa dari total 56 pasien dengan derajat keparahan COVID-19 sedang, berat, dan kritis, mayoritas mengalami penurunan nilai D-dimer setelah pemberian Fondaparinux dengan persentase berturut-turut (92% ; 60% ; 92%).

Tabel 4. Profil Status D-dimer Berdasarkan Derajat Keparahan COVID-19

Status D-dimer Berdasarkan Derajat Keparahan COVID-19						
D-dimer	Sedang		Berat		Kritis	
	Frekuensi	%	Frekuensi	%	Frekuensi	%
Turun	23	92	3	60	24	92
Naik	2	8	2	40	2	8

Data Uji Statistik

Dari data yang sudah diambil untuk penelitian, dilakukan uji normalitas terlebih dahulu untuk menentukan data SCr dan eGFR yang telah dikumpulkan berdistribusi normal atau tidak. Uji statistik yang digunakan adalah uji kolmogorov-smirnov. Tabel 4 menunjukkan hasil uji normalitas (kolmogorov-smirnov) dari SCr dan eGFR sebagai indikator evaluasi fungsi ginjal relatif memiliki nilai (p-value <0,05) dengan interpretasi data yang tidak berdistribusi normal. Berdasarkan hal tersebut maka analisis *pre-post* fungsi ginjal pada pasien akan dilakukan dengan uji statistik non parametrik.

Tabel 5. Uji Normalitas Serum Creatinine-eGFR (Kolmogorov-smirnov)

Parameter	P-value	
	Pre	Post
SCr	0,000	0,004
eGFR	0,216	0,696

Wilcoxon Signed Rank Test adalah jenis uji statistik non-parametrik yang dipilih untuk menganalisis data penelitian. Tujuannya yaitu untuk mengukur signifikansi perbedaan dua kelompok data berpasangan yang memiliki distribusi data tidak normal.

Hasil analisis perbedaan fungsi ginjal pasien berdasarkan evaluasi SCr dan eGFR pada masing-masing derajat sedang, berat dan kritis COVID-19 dengan *baseline* eGFR <60 ml/menit yang mendapatkan terapi Fondaparinux ditunjukkan pada Tabel 6. Pada derajat sedang terjadi peningkatan signifikan dari eGFR (p-value 0,012, CI 95%) dan penurunan signifikan dari SCr (p-value 0,035, CI 95%). Pada derajat berat juga terjadi peningkatan signifikan eGFR (p-value 0,043, CI 95%) dan penurunan signifikan SCr (p-value 0,043, CI 95%). Pada pasien derajat kritis eGFR meningkat secara signifikan (p-value 0,000, CI 95%) dan SCr menurun secara signifikan (p-value 0,000, CI 95%).

Tabel 6. Hasil Analisis Statistik Fungsi Ginjal Berdasarkan Derajat COVID-19

Tabul 6. Hasil Analisis Statistik Fungsi Ginjal Berdasarkan Derajat COVID-19							
Derajat	Total pasien (n=56)	SCr (mg/dl)		p-value	eGFR (ml/menit)		p-value
		Mean ± SD			Mean ± SD		
		pre	Post		Pre	Post	
Sedang	24	1,39 ± 0,27	1,26 ± 0,44	0,035	47,84 ± 10,07	56,18 ± 21,49	0,012
Berat	5	1,43 ± 0,26	0,98 ± 0,17	0,043	51,06 ± 9,52	78,84 ± 11,68	0,043
Kritis	27	1,87 ± 1,03	1,49 ± 1,33	0,000	42,39 ± 14,35	68,68 ± 35,78	0,000

Tabel 7. Hasil Analisis Statistik Fungsi Ginjal Berdasarkan Status D-dimer

Tabel 7. Hasil Analisis Statistik Fungsi Ginjal Berdasarkan Status D-dimer							
Status D-dimer	Total pasien (n=56)	SCr (mg/dl)		p-value	eGFR (ml/menit)		p-value
		Mean ± SD			Mean ± SD		
		pre	Post		Pre	Post	
Turun	50	1,59 ± 0,67	1,26 ± 0,64	0,000	45,44 ± 12,01	64,51 ± 29,57	0,000
Naik	6	1,86 ± 1,36	2,01 ± 2,34	0,463	46,91 ± 16,73	59,80 ± 27,83	0,116

Tabel 7 menunjukkan hasil analisis perbedaan fungsi ginjal pasien berdasarkan nilai SCr dan eGFR pada kelompok peningkatan dan penurunan D-dimer COVID-19 dengan *baseline* eGFR <60 ml/menit. D-dimer yang menurun setelah pemberian Fondaparinux memiliki peningkatan yang signifikan pada nilai eGFR (p-value 0,000, CI 95%) dan penurunan SCr yang signifikan (p-value 0,000, CI 95%). Pada status peningkatan D-dimer setelah pemberian Fondaparinux menunjukkan peningkatan eGFR namun tidak signifikan (p-value 0,116, CI 95%). Selain itu berdasarkan rerata nilai SCr cenderung meningkat meskipun tidak signifikan (p-value 0,463, CI 95%).

Tabel 8. Hasil Analisis Statistik Fungsi Ginjal Berdasarkan Dosis Fondaparinux

Dosis (mg/rute s.c)	Total pasien (n=56)	SCr (mg/dl)		p-value	eGFR (ml/menit)		p-value
		Mean ± SD			Mean ± SD		
		pre	Post		Pre	Post	
2,5	22	1,51 ± 0,48	1,22 ± 0,62	0,001	47,60 ± 10,51	67,33 ± 35,74	0,003
5	16	1,51 ± 0,60	1,15 ± 0,54	0,001	47,81 ± 11,29	69,34 ± 22,01	0,001
2,5-5	9	1,47 ± 0,30	1,27 ± 0,50	0,109	43,63 ± 12,40	57,30 ± 23,96	0,038
2,5-7,5	4	2,43 ± 1,60	1,89 ± 1,17	0,465	36,75 ± 19,28	48,20 ± 26,81	0,715
5-7,5	5	2,07 ± 1,48	2,16 ± 2,58	0,500	40,32 ± 17,69	57,06 ± 30,22	0,138

Tabel 8 menunjukkan hasil analisis perbedaan fungsi ginjal pasien COVID-19 berdasarkan dosis pemberian Fondaparinux. Diketahui bahwa dengan dosis 2,5 mg/hari dan 5 mg/hari menunjukkan peningkatan eGFR yang signifikan secara statistik berturut-turut (p-value 0,003, CI 95%; p-value 0,001, CI 95%) disertai penurunan nilai SCr yang signifikan secara statistik berturut-turut (p-value 0,001, CI 95%; p-value 0,001, CI 95%). Pada dosis 2,5-5 mg/hari peningkatan eGFR yang signifikan (p-value 0,038, CI 95%) disertai penurunan nilai SCr yang tidak signifikan (p-value 0,109, CI 95%).

Dosis 2,5-7,5 mg/hari menunjukkan peningkatan eGFR yang tidak signifikan (p-value 0,715, CI 95%) dengan penurunan nilai SCr yang juga tidak signifikan (p-value 0,465, CI 95%). Sedangkan dosis 5-7,5 mg/hari cenderung mengalami peningkatan nilai SCr p-value 0,500, CI 95%) meskipun tidak signifikan disertai peningkatan eGFR (p-value 0,138, CI 95%) yang tidak signifikan.

4. PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian dapat dilihat dari Tabel 1 menunjukkan bahwa pasien dalam penelitian ini paling banyak berjenis kelamin laki-laki. Beberapa studi terkait insidensi gangguan ginjal akut ditemukan paling banyak pada pria dibandingkan wanita [18]. Dari studi populasi umum pria dinilai memiliki kontrol yang kurang memadai terhadap riwayat komorbid hipertensi, diabetes dan faktor kardiovaskular. Ada kemungkinan perbedaan sistem imunitas yang dapat berkontribusi apabila dilihat dari hasil studi terbaru terkait peningkatan IL-8 dan IL-18 pada pria karena memiliki kadar sitokin imun plasma lebih tinggi dibanding wanita [19].

Pasien penelitian paling banyak berusia 56-65 tahun. Berdasarkan data Kemenkes Republik Indonesia, rentang usia tersebut termasuk dalam kategori lanjut usia. Rata-rata populasi lanjut usia memiliki riwayat komorbid hipertensi, diabetes dan *Chronic kidney disease* (CKD) dengan pengobatan ACE inhibitor (ACE I) dan *angiotensin receptor blocker* (ARB). Penggunaan rutin obat tersebut dapat mempengaruhi regulasi dari reseptor ACE-2. Dengan demikian akan meningkatkan risiko infeksi dari SARS-CoV-2 yang dapat berdampak buruk pada progresifitas komorbid [20]. Selain itu pada perbaikan sel ginjal yang mengalami cedera atau peradangan, kemampuan proliferasi sel punca memiliki peranan penting, namun peranannya menurun secara bertahap pada usia lanjut [21].

Pasien dengan hipertensi banyak ditemukan pada penelitian ini. Tidak hanya melibatkan interaksi antara *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2) dengan sel *host* untuk proses replikasi virus yang bersifat menginfeksi, infeksi COVID-19 juga dapat menyebabkan ketidakseimbangan *renin-angiotensin system* (RAAS) yang mengatur tekanan darah arteri, sistem kallikrein-kinin, sistem peradangan dan kontrol tekanan darah. Gangguan fungsi biologis ACE-2 dapat menyebabkan penurunan aliran darah ginjal dan penurunan filtrasi glomerulus (GFR)

sehingga berpengaruh pada kemampuan ginjal untuk menghilangkan metabolit. Selain itu dapat terjadi vasokonstriksi di ginjal, yang menyebabkan kerusakan fungsional pada organ [22]. Diabetes mellitus juga termasuk riwayat komorbid yang sering ditemukan pada pasien penelitian ini. Berdasarkan data eksperimental dan observasi klinis telah dikonfirmasi bahwa pasien dengan diabetes umumnya dikaitkan dengan tingginya tingkat kejadian apoptosis sel pada beberapa organ salah satunya adalah ginjal. Pasien dengan kontrol buruk hiperglikemia cenderung memiliki faktor proapoptosis yang lebih tinggi [23].

Berbeda dengan hasil evaluasi penggunaan Fondaparinux di Italia dengan dosis profilaksis 2,5 mg/hari terdapat laporan MB (*major bleeding*) sebesar 5,3%, pada hasil penelitian ini tidak ditemukan laporan perdarahan pada pasien meskipun dengan profil eGFR <60 ml/menit. Berdasarkan durasi penggunaan, Fondaparinux tidak diberikan lebih dari 17 hari. Sedangkan pada penelitian Russo *et.al*, perdarahan dilaporkan setelah evaluasi hari ke-28. Kemungkinan hal ini disebabkan karena pada hasil observasi data laboratorium tidak terdapat kondisi trombositopenia dengan nilai trombosit ($0-50 \times 10^9/L$) sebagai faktor risiko perdarahan, selain dari sifat Fondaparinux yang cenderung memiliki rantai sakarida lebih pendek dari UFH (≥ 18 sakarida) dan tidak berpotensi menginhibisi trombin (FIIa) secara langsung sehingga prediktabilitas terhadap potensi efek samping dinilai rendah.

Sama dengan hasil studi ISARIC, gejala klinis selama admisi pasien dirumah sakit pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa keluhan batuk, demam, dan sesak merupakan gejala yang sering dialami pasien terinfeksi COVID-19 [24]. Berdasarkan derajatnya, pasien derajat kritis pada penelitian ini memiliki persentase terbanyak dibandingkan derajat sedang dan berat. Kondisi kritis COVID-19 sangat rentan terhadap risiko penurunan fungsi ginjal dan perkembangan gangguan ginjal akut karena dengan ARDS menyebabkan ginjal mengalami hipoksia dengan kadar oksigen jaringan yang rendah secara fisiologis, sehingga hal ini berdampak buruk pada cedera ginjal [25]. Selain itu pasien dengan ARDS cenderung menyebabkan terjadinya mikrovaskular trombus. Kejadian trombosis pada ginjal akan mengakibatkan deposit fibrin di loop glomerulus Hal ini menimbulkan disfungsi mikrosirkulasi ginjal dan berkontribusi terhadap perkembangan gangguan ginjal akut [26].

Efek Fondaparinux Pada Fungsi Ginjal Berdasarkan evaluasi SCr dan eGFR

Penelitian ini berfokus pada pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi Fondaparinux dengan penurunan fungsi ginjal (eGFR <60 ml/menit) pada derajat sedang sampai dengan kritis. Berdasarkan hasil observasi studi Roomi *et al.*, 2020 pemberian antikoagulan sistemik pada pasien COVID-19 dengan penurunan eGFR <60 ml/menit dapat meningkatkan fungsi ginjal pada pasien COVID-19. Karena hal tersebut terdapat penarikan hubungan temporal antara pemberian antikoagulan sistemik terhadap peningkatan fungsi ginjal dengan hipotesis membantu perbaikan perfusi ginjal karena mampu meringankan beban pembentukan mikrovaskular trombus berhubungan dengan status elevasi marker koagulasi [3,9]. Berdasarkan mekanisme kerja antikoagulan, ada proses netralisasi aktivitas faktor koagulasi untuk menghambat konversi trombus lebih lanjut khususnya pada faktor xa sebagai target utama yang terlibat dalam proses koagulasi lebih awal [26,12].

Fondaparinux sebagai fokus utama penelitian ini memiliki aktivitas anti-Xa yang tertinggi dengan mekanisme mengurangi pembentukan trombus yang berakibat pada aktivasi fibrin lebih lanjut. Kelebihan lain Fondaparinux adalah Fcok untuk mengatasi kondisi *heparin induced thrombocytopenia* (HIT) akibat penggunaan heparin. Berdasarkan laporan akumulasi insidensi HIT, tercatat sebanyak 88 pasien (12%) mengalami penurunan trombosit setelah terapi UFH diberikan selama 25 hari dengan minimal pemberian selama 5 hari, dan peningkatan level antiheparin-PF4 pada sebagian besar pasien yang dirawat dengan LMWH [13]. Selain itu tidak terjadi interaksi relatif Fondaparinux terhadap antivirus yang biasa digunakan pada kasus infeksi COVID-19, sehingga obat tersebut memenuhi syarat sebagai kandidat potensial dalam pencegahan komplikasi trombotik [14].

Dari hasil analisis *wilcoxon test* diketahui bahwa terdapat peningkatan eGFR secara signifikan berturut-turut (p-value 0,012, CI 95%; p-value 0,043, CI 95%; p-value 0,000, CI 95%), penurunan SCr secara signifikan berturut-turut (p-value 0,035, CI 95%; p-value 0,043, CI 95%; p-value 0,000, CI 95%) berdasarkan derajat keparahan COVID-19 pada (Tabel 6). Dari status penurunan D-dimer sebagai marker koagulasi menunjukkan ada

peningkatan nilai eGFR secara signifikan (p-value 0,000, CI 95%) dan penurunan SCr yang signifikan (p-value 0,000, CI 95%). Pada status peningkatan D-dimer tetap ada peningkatan eGFR namun tidak bernilai signifikan (p-value 0,116, CI 95%). Hasil penelitian ini mendukung studi Roomi *et al.*, 2020 terkait penurunan nilai SCr dan peningkatan yang signifikan pada *baseline* eGFR <60 ml/menit pada pasien yang mendapatkan antikoagulan sistemik dan memperkuat posisi antikoagulan khususnya penggunaan Fondaparinux dalam kontribusi peningkatan fungsi ginjal berdasarkan mekanisme pengurangan beban koagulasi [3].

Pada penelitian ini tidak disertakan analisis BUN dikarenakan sifatnya yang dapat dipengaruhi oleh kondisi lain yang tidak terkait dengan gangguan ginjal seperti perdarahan gastrointestinal atas, dehidrasi, kondisi katabolik dan diet tinggi protein. Selain itu nilai elevasi BUN dapat terjadi pada penggunaan kortikosteroid yang sering digunakan pada COVID-19 dengan gejala berat sampai dengan kritis [27]. Berdasarkan uji pada hewan coba pemberian dexamethasone memberikan dampak percepatan sintesis ureum di hepar.

Hasil analisis SCr dan eGFR pada masing-masing dosis pemberian, diketahui bahwa dengan dosis 2,5 mg/hari dan 5 mg/hari menunjukkan peningkatan eGFR yang signifikan secara statistik berturut-turut (p-value 0,003, CI 95%; p-value 0,001, CI 95%) disertai penurunan SCr yang signifikan secara statistik berturut-turut (p-value 0,001, CI 95%; p-value 0,001, CI 95%). Sedangkan pasien yang mendapatkan perubahan dosis antikoagulan Fondaparinux mulai dari dosis 2,5 mg/hari sampai dengan maksimal dosis 7,5 mg/hari tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan (Tabel 8). Perubahan hingga pemberian dosis maksimal Fondaparinux tersebut ditemukan paling sering terjadi pada pasien COVID-19 derajat kritis (Tabel 2). Pasien derajat kritis COVID-19 memiliki kondisi ARDS akibat dari proses aktivasi sitokin inflamasi besar-besaran selama infeksi. Sehingga dapat memicu vasokonstriksi dan hipoksia pembuluh darah yang berkontribusi pada cedera ginjal akut [28,29]. Hal ini akan menjadi faktor pemberat *recovery* pasien COVID-19 yang mengalami gangguan ginjal selama proses infeksi masih berlanjut.

Laporan kematian (Tabel 1) pada pasien di penelitian ini berkaitan dengan ARDS karena kontribusi cedera akut yang berhubungan dengan peningkatan kebutuhan perawatan intensif dan ventilasi mekanis. Sama dengan hasil studi analisis faktor risiko pada kejadian mortalitas pasien COVID-19 oleh de Souza *et al.*, 2021, pada penelitian ini juga tercatat riwayat penyakit kardiovaskular, diabetes, dan dislipidemia sebagai faktor risiko kejadian mortalitas [30]. Berdasarkan hal tersebut tidak hanya berfokus pada pemulihan fungsi ginjal untuk menurunkan risiko pasien mengalami komplikasi toksisitas pengobatan dan komplikasi metabolik-endokrin namun juga perlu menghubungkan pentingnya resolusi dari kondisi infeksi COVID-19 [31,32].

Keterbatasan pada penelitian ini adalah metode kuantitatif observasional yang bersifat retrospektif. Pengambilan data parameter berdasarkan rekam medik pasien yang tidak lengkap menyebabkan jumlah inklusi penelitian terbatas. Penelitian prospektif dapat dilakukan pada kuantitas sampel yang lebih besar dengan pemeriksaan parameter yang terkontrol sehingga data lebih representatif. Hasil analisis fungsi ginjal berdasarkan dosis pemberian (Tabel 8) relatif tidak menunjukkan nilai signifikansi secara statistik. Beberapa pasien tidak mendapatkan dosis yang tetap selama terapi antikoagulan Fondaparinux melainkan ada perubahan dosis yang terjadi disesuaikan dengan perkembangan penyakit. Untuk mendapatkan data analisis dosis yang lebih akurat sebaiknya dilakukan penelitian prospektif karena dapat menyesuaikan kondisi subyek yang diteliti. Hal ini merupakan upaya mempermudah pengelompokan *confounding factor* yang berhubungan dengan perkembangan penyakit dan faktor risiko pada subyek penelitian.

5. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada pasien COVID-19 derajat sedang, berat, kritis dengan penurunan fungsi ginjal (eGFR <60 ml/menit) yang menerima terapi Fondaparinux di rumah sakit Bhayangkara Surabaya, maka dapat disimpulkan bahwa penggunaan Fondaparinux dapat memperbaiki fungsi ginjal dinilai dari penurunan serum kreatinin dan peningkatan eGFR yang signifikan dan dari hasil evaluasi tidak terdapat insidensi perdarahan selama penggunaan Fondaparinux.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Anwar medika, Universitas Airlangga, dan Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya untuk dukungan dan fasilitas yang telah diberikan selama penelitian berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Azer, S. A. (2020) 'COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics', *New Microbes and New Infections*, 37(M), p. 100738. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100738.
- [2] Wiersinga, W. J. et al. (2020) 'Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(8), pp. 782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- [3] Wichmann, D. et al. (2020) 'Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study', *Annals of Internal Medicine*, 173(4), pp. 268–277. doi: 10.7326/M20-2003.
- [4] Jomah, S., Asdaq, S. M. B. and Al-Yamani, M. J. (2020) 'Clinical efficacy of antivirals against novel coronavirus (COVID-19): A review', *Journal of Infection and Public Health*, 13(9), pp. 1187–1195. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.013.
- [5] Zhang, R. et al. (2021) 'Coagulopathy is associated with multiple organ damage and prognosis of COVID-19', *EXCLI Journal*, 20, pp. 174–191. doi: 10.17179/excli2020-2853.
- [6] Cheng, Y. et al. (2020) 'Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19', *Kidney International*, 97(5), pp. 829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
- [7] Kim, S.-G. and Sung, H. H. (2021) 'Status of Kidney Function in Hospitalised COVID-19 Patients in the Southern Gyeonggi Province, South Korea', *The Korean Journal of Clinical Laboratory Science*, 53(3), pp. 208–216. doi: 10.15324/kjcls.2021.53.3.208.
- [8] Gouden et al. (2022) 'Renal Function Test', StatPearls Publishing.
- [9] Yao, Y. et al. (2020) 'D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study', *Journal of Intensive Care*, 8(1), pp. 1–11. doi: 10.1186/s40560-020-00466-z.
- [10] Roomi, S. et al. (2020) 'Is therapeutic anticoagulation improving renal outcomes in COVID-19?', *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 10(4), pp. 306–309. doi: 10.1080/20009666.2020.1785995.
- [11] Ortega-Paz, L. et al. (2021) 'Coronavirus disease 2019–associated thrombosis and coagulopathy: Review of the pathophysiological characteristics and implications for antithrombotic management', *Journal of the American Heart Association*, 10(3), pp. 1–24. doi: 10.1161/JAHA.120.019650.
- [12] Liu, X. et al. (2020) 'Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment', *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.04.23.20076851.
- [13] Prandoni, P. et al. (2020) 'The hazard of fondaparinux in non-critically ill patients with COVID-19: Retrospective controlled study versus enoxaparin', *Thrombosis Research*, 196(August), pp. 395–397. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.024.
- [14] Russo, V. et al. (2020) 'Fondaparinux Use in Patients With COVID-19: A Preliminary Multicenter Real-World Experience', *Journal of cardiovascular pharmacology*, 76(4), pp. 369–371. doi: 10.1097/FJC.0000000000000893.
- [15] Garcia, D. A. et al. (2012) '9th ed : American College of Chest Physicians', *CHEST*, 141(2), pp. e24S–e43S. doi: 10.1378/chest.11-2291.
- [16] Puspitasari, A. D., Suharjo, S. and Yogiarto, Y. (2019) 'Pengaruh Lama Pemberian Fondaparinux terhadap Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) pada Pasien Sindroma Koroner Akut', *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 5(2), p. 99. doi: 10.20473/jfiki.v5i22018.99-106.
- [17] Bikdeli, B. et al. (2020) 'Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research', *Thrombosis and Haemostasis*, 120(7), pp. 1004–1024. doi: 10.1055/s-0040-1713152

- [18] He, W. *et al.* (2022) 'Gender and Ethnic Disparities of Acute Kidney Injury in COVID-19 Infected Patients: A Literature Review', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11(January), pp. 1–10. doi: 10.3389/fcimb.2021.778636.
- [19] Meza, N. *et al.* (2021) 'Sex-related differences in mortality, acute kidney injury, and respiratory failure among critically ill patients with COVID-19', 50(November).
- [20] Cai, X. *et al.* (2021) 'Risk Factors for Acute Kidney Injury in Adult Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Frontiers in Medicine*, 8(December), pp. 1–17. doi: 10.3389/fmed.2021.719472.
- [21] Lin, L. *et al.* (2020) 'Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: A meta-analysis', *BMJ Open*, 10(11), pp. 1–12. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042573.
- [22] Azinheira Nobrega Cruz, N. *et al.* (2021) 'Angiotensin-Converting Enzyme 2 in the Pathogenesis of Renal Abnormalities Observed in COVID-19 Patients', *Frontiers in Physiology*, 12(August). doi: 10.3389/fphys.2021.700220.
- [23] Yarbeygi, H. *et al.* (2020) 'The Impact of Diabetes Mellitus in COVID-19: A Mechanistic Review of Molecular Interactions', *Journal of Diabetes Research*, 2020. doi: 10.1155/2020/5436832.
- [24] Pritchard, M. (2020) 'COVID-19 symptoms at hospital admission vary with age and sex: ISARIC multinational study', *Infection*. doi: 10.1101/2020.10.26.20219519.
- [25] Guven, G. *et al.* (2021) 'Cardio-pulmonary-renal consequences of severe COVID-19', *CardioRenal Medicine*, 11(3), pp. 133–139. doi: 10.1159/000516740.
- [26] Su *et al.* (2020) 'Renal histopathological analysis of 26 post mortem findings of patients with Covid-19 in China. Kidney Int.
- [27] Hartinger, J. M. *et al.* (2021) 'Effective use of fondaparinux in patient with unresponsiveness to nadroparin', *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 46(2), pp. 539–542. doi: 10.1111/jcpt.13328.
- [28] PDPI *et al.* (2020) Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020, Pedoman Tatalaksana COVID-19. Available at: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>.
- [29] Stevens, J. S. *et al.* (2020) 'High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy', *PLoS ONE*, 15(12 December), pp. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0244131.
- [30] Joly, B. S., Siguret, V. and Veyradier, A. (2020) 'Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19', *Intensive Care Medicine*, 46(8), pp. 1603–1606. doi: 10.1007/s00134-020-06088-1.
- [31] Oh, S. M. *et al.* (2021) 'On-admission anemia predicts mortality in COVID-19 patients: A single center, retrospective cohort study', *American Journal of Emergency Medicine*, 48(January), pp. 140–147. doi: 10.1016/j.ajem.2021.03.083.
- [32] Kim, S.G. and Sung, H. H. (2021) 'Status of Kidney Function in Hospitalised COVID-19 Patients in the Southern Gyeonggi Province, South Korea', *The Korean Journal of Clinical Laboratory Science*, 53(3), pp. 208–216. doi: 10.15324/kjcls.2021.53.3.208.