

# TINJAUAN SISTEMATIS EFEKTIFITAS DAN KEAMANAN OBAT FONDAPARINUX TERHADAP PASIEN COVID-19

Sariba Ari Julianty<sup>1</sup>, Yayuk Sri Rahayu<sup>2</sup>, Habibie<sup>3</sup>, Elly Wahyudin<sup>3</sup>, Muh. Akbar Bahar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

<sup>2</sup> Jurusan Kesehatan, Program Studi Diploma III Farmasi, Politeknik Baubau, Baubau, Indonesia

<sup>3</sup> Departemen Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

## ABSTRAK

Fondaparinux, yang secara kimiawi berhubungan dengan heparin berbobot molekul rendah, berpotensi digunakan dalam terapi antikoagulan untuk pasien COVID-19. Tinjauan sistematis ini dilakukan untuk menilai efektifitas dan keamanan terapi fondaparinux terhadap pasien COVID-19. Penelitian ini dilaporkan dengan mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA). Kami menggunakan mesin pencari PubMed dan Embase untuk mencari artikel yang melaporkan efektifitas dan keamanan fondaparinux pada pasien COVID-19 yang diterbitkan hingga September 2022. Protokol penelitian ini telah terdaftar di PROSPERO (CRD42021237286). Data hasil penelitian disajikan secara deskriptif. Diantara 355 artikel yang teridentifikasi dari mesin pencarian PubMed dan Embase dan satu artikel dari penelusuran manual, ada lima artikel yang memenuhi syarat yang terdiri dari empat studi kohort retrospektif dan satu artikel studi laporan kasus. Semua artikel menyatakan bahwa fondaparinux (2,5 mg/hari) dapat memperbaiki kondisi klinis pasien COVID-19, sebanding dengan antikoagulan lain seperti *Unfractionated Heparin* (UFH) dan Enoxaparin, dalam mengatasi resiko koagulapati, resiko *Venous Thromboembolism* (VTE), meningkatkan kualitas pernapasan pasien, menurunkan nilai D-dimer, dan resiko kematian. Dari keseluruhan laporan, fondaparinux juga ditemukan sebagai obat dengan keamanan yang baik. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa fondaparinux adalah kandidat terapi antikoagulan yang menjanjikan untuk pasien COVID-19. Namun, penelitian lebih lanjut dengan metodologi lebih baik masih dibutuhkan untuk memastikan potensi penggunaan fondaparinux sebagai antikoagulan pada COVID-19.

## Kata Kunci :

Fondaparinux,  
Antikoagulan,  
Koagulapati, COVID-19

## PENDAHULUAN

Wabah penyakit corona pertama kali terdeteksi di Negara Cina, tepatnya pada salah satu Kota di Propinsi Hubei, yaitu Kota Wuhan pada Desember 2019. Beberapa pasien terindikasi mengidap virus ini memiliki gejala seperti demam, kelelahan, batuk kering, sesak nafas, masalah persendian, dahak berlebih, sakit tenggorokan, masuk angin, sakit kepala, muntah, diare, hemoptisis, dan hidung tersumbat. Virus yang menyebabkan penyakit pernapasan ini adalah virus sindrom pernapasan akut parah Coronavirus 2 (SARS-CoV2). Mengingat cepatnya penyebaran virus ini dengan konsekuensi pada skala internasional maka pada tanggal 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) menegaskan COVID-19 sebagai pandemik global (1).

Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) hingga Rabu 19 April 2023, jumlah orang yang terinfeksi COVID-19 di seluruh Dunia telah mencapai 685.808.942. Kemudian yang meninggal dunia sebanyak 6.843.505 orang, dan 20.130.037 orang positif aktif (masih sakit), serta 658.835.400 pasien dinyatakan sembuh. Hingga kini, Eropa menjadi benua dengan angka kasus virus corona terbanyak yaitu 248.386.160 kasus, sedangkan Amerika Serikat menjadi negara dengan angka kasus terbanyak di seluruh Dunia yaitu 106.481.967 orang. Indonesia berada di urutan ke 20 dengan 6.759.789 kasus, 161.140 orang meninggal, dan 6.588.711 orang sembuh (2).

Reaksi hiperinflamasi sebagai respon terhadap infeksi COVID-19 selain menyebabkan kerusakan endotel juga mengganggu keseimbangan protein yang bersifat prokoagulan. Hal ini mengakibatkan terjadinya gangguan koagulasi pada pasien COVID-

19 yang berperan pada terjadinya tromboemboli pada pembuluh darah organ vital yang berakhir dengan penurunan fungsi organ sebagai penyebab kematian pada pasien COVID-19 (3).

Terapi antikoagulan parenteral telah diterapkan di beberapa fasilitas kesehatan untuk perawatan rutin pasien COVID-19, dengan hipotesis bahwa antikoagulan dapat memberi manfaat mencegah trombosis mikrovaskuler serta digunakan juga untuk terapi penyembuhan pasien trombosis vena dalam dan pasien yang menderita emboli paru (4,5). Namun, penggunaan antikoagulan seperti *Unfractionated heparin* (UFH) dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan berupa *Heparin-induced thrombocytopenia* (HIT) yang dapat memperburuk kondisi pasien COVID-19 (6). Fondaparinux, obat antikoagulan yang secara kimiawi berhubungan dengan *heparin* dengan berat molekul rendah, dilaporkan memiliki kemampuan antikoagulasi yang sebanding dengan UHF, namun diprediksi tidak menyebabkan efek samping HIT (7).

Namun demikian, sampai saat ini masih terbatas laporan hasil penelitian yang menjelaskan tentang sejauh mana efektifitas dan keamanan terapi antikoagulan khususnya fondaparinux dalam manajemen COVID-19. Oleh karena itu, tujuan dilakukan penelitian ini adalah meninjau secara sistematis literatur relevan yang melaporkan efektifitas dan keamanan fondaparinux sebagai obat antikoagulan pada pasien COVID-19.

## METODE PENELITIAN

Tinjauan sistematis ini disusun dan dilaporkan berdasarkan petunjuk dari PRISMA (*Preferred*

Masuk 23-04-2023

Revisi 27-07-2023

Diterima 30-08-2023

DOI: 10.20956/mff.v27i2.26510

## Korespondensi

Muh. Akbar Bahar

akbarbahar@unhas.ac.id

## Copyright

© 2023 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi ·

Makassar

Diterbitkan tanggal

31 Agustus 2023

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) (8). Protokol penelitian dapat ditemukan di PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) dengan nomor registrasi CRD42021237286.

### Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi pada systematic review ini berupa artikel bertipe laporan kasus atau seri kasus, penelitian observasional atau penelitian eksperimental yang melaporkan penggunaan fondaparinux pada pasien COVID-19 yang mengalami koagulapati.

Sedangkan kriteria eksklusi meliputi artikel berupa *editorial*, *letter*, *correspondence*, *abstrak konferensi*, *expert opinion*, *commentaries*, *literature review/systematic review*, penelitian *in silico*, *in vitro* dan *in vivo* serta penelitian di mana pasien berusia di bawah 18 tahun.

### Database dan Strategi Pencarian Artikel

PubMed dan EMBASE digunakan untuk mencari artikel yang sesuai yang diterbitkan hingga 19 September 2022. Kami menggunakan kata kunci terkait COVID-19 dan fondaparinux yang digabungkan memakai *Boolean Operators* (AND, OR). Penelusuran lengkap pencarian artikel dapat di lihat di Lampiran 1. Kami juga melakukan penelusuran artikel secara manual.

### Seleksi Artikel

Artikel yang diperoleh dipindahkan ke Rayyan® QCRI (<https://rayyan.qcri.org/welcome>) yang merupakan perangkat lunak, dirancang untuk membantu peneliti mempercepat proses penyaringan dan pemilihan serta menghilangkan duplikasi artikel dari kedua database (9).

Seleksi artikel dilakukan melalui dua tahap. Tahap pertama seleksi artikel dilakukan berdasarkan judul dan abstrak (*title and abstract screening*) artikel. Tahap kedua, artikel-artikel tersebut akan dipilah lagi dengan cara membaca teks artikel secara lengkap (*full-text screening*). Tiap proses skrining dilakukan oleh dua orang reviewer (SAJ dan YSR) secara independen. Hasil skrining didiskusikan untuk mencapai konsensus mengenai artikel terpilih. Namun, jika terdapat perbedaan pendapat antar reviewer maka reviewer ketiga akan dilibatkan untuk dimintai pendapat (MAB). Langkah terakhir adalah menghitung nilai presentasi persetujuan dan nilai Kappa. Skor Kappa Cohen's berkisar dari 0 hingga 1. Skor 1 akan diperoleh ketika tercapai kesepakatan yang sempurna. Sebaliknya, jika tidak ada kecocokan atau murni kebetulan, maka proporsi kesesuaiannya akan sama dengan 0 (10).

### Penilaian Resiko Bias

Dua reviewer (SAJ dan YSR) secara independen menilai risiko bias setiap studi dan hasilnya akan dibahas hingga ada kesepakatan bersama. Dokumen penilaian risiko bias dari *Joanna Briggs Institute* (JBI) digunakan apabila penelitian berupa laporan kasus, uji coba terkontrol secara acak, observasional dan kuasi eksperimental (11).

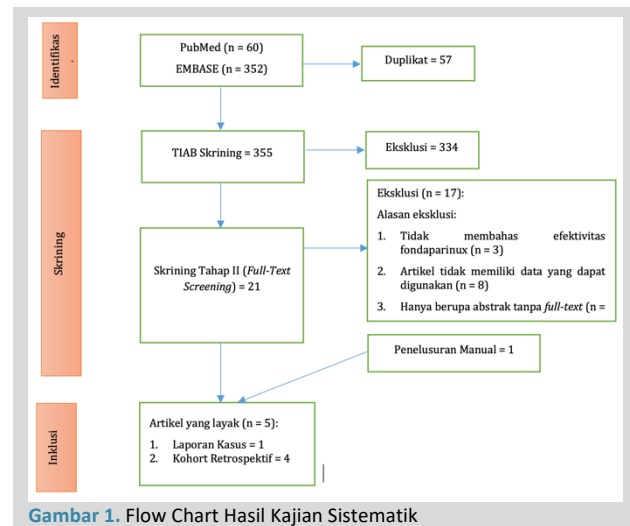
### Analisis Data dan Penyajian Data

Analisis data dilakukan secara deskriptif dan dikelompokkan berdasarkan desain penelitian.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Kami memperoleh 60 artikel di PubMed dan 352 artikel di EMBASE yang membahas COVID-19 dan fondaparinux (Gambar 1). Sebanyak 57 artikel duplikat dihapus dan 355 artikel dilanjutkan ke tahap skrining judul dan abstrak (TIAB Skrining). Pada skrining tahap pertama ini, 344 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi syarat inklusi seperti

salah desain penelitian, penelitian yang tidak orisinal atau topik yang salah, dan berupa penelitian systematic review. Persentasi kesepakatan antara kedua reviewer untuk TIAB skrining adalah 99.4% dengan nilai Kappa 0.95 yang termasuk dalam kategori sangat baik. Skrining tahap kedua (*full-text screening*) menghasilkan empat artikel yang dinilai memenuhi kelayakan yaitu tiga artikel studi kohort retrospektif dan satu artikel laporan kasus. Sebanyak 17 artikel dieklusi pada tahap ini dengan alasan tidak membahas efektifitas fondaparinux, tidak memiliki data yang dapat digunakan dan hanya berupa abstrak tanpa *full-text*.



Gambar 1. Flow Chart Hasil Kajian Sistematis

Selain penelusuran artikel menggunakan database PubMed dan EMBASE, kami juga melakukan penelusuran artikel secara manual. Diperoleh satu artikel yang dinilai memenuhi kelayakan, sehingga total artikel yang layak berjumlah empat artikel studi kohort dan satu artikel laporan kasus. Kelima artikel tersebut menyatakan bahwa fondaparinux dapat memperbaiki kondisi klinis pasien COVID-19 yang ditandai dengan menurunkan resiko koagulapati, resiko VTE, resiko pendarahan, meningkatkan kualitas pernapasan pasien, resiko ADRS, dan menurunkan: nilai d-dimer, lama rawat inap, dan resiko kematian. Fondaparinux memiliki profil efektifitas sebagai antikoagulasi yang sebanding dengan antikoagulan lain seperti *Unfractionated Heparin* (UFH) dan *Enoxaparin* (Tabel 1). Selain itu pemberian fondaparinux tidak menimbulkan efek samping yang relevan.

Infeksi COVID-19 umumnya berikatan dengan reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) untuk dapat masuk ke sel endotel vaskular. Virus SARS-CoV-2 akan masuk sel endotel dengan merusak endotelium vascular yang memiliki efek antitrombogenik. Kerusakan endotel menyebabkan agregasi/adhesi platelet dan lepasnya tissue factor yang memicu pembentukan trombus pada mikrovaskular. Proses trombosis ini kemudian memicu pembentukan trombosis lainnya yang menyebabkan trombosis sistemik (12).

Risiko kematian mendadak pada pasien COVID-19 juga telah dihubungkan dengan injuri kardiak, miokarditis, infark miokard, dan infark pulmonal, yang umumnya disebabkan oleh trombosis sistemik. Selain itu, pada pasien infark serebri pada usia muda tanpa faktor risiko aterosklerosis telah dihubungkan dengan trombosis akibat SARS-CoV-2 yang menyebabkan kerusakan endovaskular. Dikarenakan insidensi dan risiko terjadinya komplikasi trombosis pada pasien COVID-19 sehingga terapi antikoagulasi telah dipertimbangkan untuk diberikan pada pasien COVID-19, terutama pada kasus yang membutuhkan ICU (12).

Fondaparinux merupakan suatu penghambat activated Factor X (Xa) sintetik dan selektif. Aktivitas antitrombotik fondaparinux merupakan akibat dari penghambatan Factor

Xa yang selektif yang dimediasi oleh antithrombin III (ATIII). Dengan mengikat ATIII secara selektif, kemampuan fondaparinux (sekitar 300 kali) menetralkan bawaan dari

Factor Xa oleh ATIII. Netralisasi Factor Xa mengganggu proses koagulasi darah dan menghambat pembentukan trombin dan terjadinya thrombus (13).

**Tabel 1.** Karakteristik dan Hasil dari Setiap Studi yang Layak

Referensi	Negara	Desain Studi	Dosis dan Rute Pemberian Fondaparinux	Rute Pemberian	Pembanding	Jenis dan Dosis Obat lain	Populasi Partisipan	Jumlah Partisipan	Umur	Jenis Kelamin	Hasil
Russo, et al (2020)	Italia	Kohort Retrospektif	2,5 mg/hari	Sub kutan	- Enoxaparin 4.000 unit/hari - Enoxaparin 6.000 unit/hari (untuk pasien beresiko tinggi <i>venous thromboembolism</i> )	-	Pasien yang dirawat di Rumah Sakit karena COVID-19	Fondaparinux: 38 Orang  Enoxaparin: 62 Orang	Fondaparinux Median: 65 Tahun  Enoxaparin Median: 63 Tahun	Fondaparinux Laki-laki: 61%  Enoxaparin Laki-laki: 65%	Tidak ada perbedaan yang bermakna antara fondaparinux dan enoxaparin pada resiko tromboemboli vena, pendarahan, <i>acute respiratory distress syndrome</i> , dan kematian. Fondaparinux aman dan efektif digunakan untuk pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.
Fachri, et al (2022)	Indonesia	Kohort Retrospektif			- <i>Unfractionated Heparin (UFH)</i>		Pasien yang dirawat di Rumah Sakit karena COVID-19	Fondaparinux: 63 Orang UFH: 35 Orang	Fondaparinux > 60 tahun 15.3% UFH > 60 tahun: 15.3%	Fondaparinux Laki-laki: 49.21% UFH Laki-laki: 45.71%	Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada penurunan nilai d-dimer antara kelompok UFH dan kelompok fondaparinux.
Russo, et al (2020)	Italia	Kohort Retrospektif	2,5 unit/hari	Sub kutan	- Enoxaparin 4.000 unit/hari atau 6.000 unit/hari	-	Pasien yang dirawat di Rumah Sakit karena COVID-19	Fondaparinux: 46 Orang Enoxaparin: 74 Orang	Fondaparinux Median: 65 tahun Enoxaparin Median: 63 tahun	Fondaparinux Laki-laki: 52.2% Enoxaparin Laki-laki: 54%	Tidak ada perbedaan yang bermakna antara Fondaparinux dan Enoxaparin dalam insidensi tromboemboli vena dan Fondaparinux aman dan efektif untuk pencegahan kejadian tromboemboli paru pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.
Azizah, et al. (2022)	Indonesia	Kohort Retrospektif	1x injeksi/hari	Sub kutan	- Enoxaparin 1x injeksi/hari - Enoxaparin 2x injeksi/hari		Pasien yang dirawat di Rumah Sakit karena COVID-19	Fondaparinux: 13 Orang Enoxaparin 1x injeksi/hari: 49 Orang Enoxaparin 2x injeksi/hari: 46 Orang			Terdapat perbedaan bermakna nilai d-dimer sebelum dan sesudah pemberian fondaparinux 1x sehari dan enoxaparin 2x sehari. Pemberian enoxaparin 1x sehari tidak menghasilkan penurunan nilai d-dimer secara bermakna.
Rianda, et al (2021)	Indonesia	Laporan Kasus	2,5 mg dan ditingkatkan menjadi 7,5 mg	Sub kutan	-	- Azithromycin 500 mg - Isoprinosin 500 mg - Isoprinosin 500 mg Kombinasi Lopinavi d/Ritona vir	Pasien yang dirawat di Rumah Sakit karena COVID-19	1 pasien	30 Tahun	Laki-laki	Pasien pulang dalam keadaan sehat (nilai d-dimer normal), tidak ada pendarahan dan tidak ada efek samping setelah penggunaan fondaparinux.

Penelitian kohort retrospektif pertama melibatkan 100 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan bertujuan untuk mengevaluasi efek klinik fondaparinux dibandingkan dengan enoxaparin dalam mencegah kejadian tromboemboli vena (VTE) selama rawat inap. Sebanyak 62 pasien diberikan terapi enoxaparin (44 pada 4.000 unit/hari dan 18 pasien pada 6.000 unit/hari) dan 38 pasien diberikan terapi fondaparinux (2.5 mg/hari). Hasil penelitian menunjukkan

bahwa kedua obat tersebut memiliki efektivitas yang sebanding dalam pencegahan VTE (enoxaparin = 15.5% vs fondaparinux = 5.3%,  $p=0.76$ ), kejadian *Acute Respiratory Distress Syndrome/ADRS* (enoxaparin = 17.7% vs fondaparinux = 15.8%,  $p=0.83$ ), dan kematian (enoxaparin = 9.7% vs fondaparinux = 10.5%,  $p=0.97$ ) (14).

Studi kohort retrospektif yang kedua melibatkan 98 pasien COVID-19 yang dirawat inap di rumah sakit. Sebanyak 35

pasien diberikan terapi Unfractionated Heparin (UFH) dan 63 pasien diberikan fondaparinux. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada penurunan nilai d-dimer antara kelompok UFH (34.3%) dan kelompok Fondaparinux (23.8%) (15).

D-dimer adalah hasil pemecahan fibrin yang memiliki ikatan silang pada domain sehingga D-dimer dapat digunakan sebagai salah satu parameter untuk mengukur pembentukan trombus (16). Peningkatan D-dimer, dapat merupakan suatu pertanda terjadinya aktivasi koagulasi berlebihan dan hiperfibrinolisis. D-dimer sering digunakan untuk mengidentifikasi trombus aktif dengan sensitivitas tinggi tetapi spesifitas rendah (17). Analisis oleh Shah et al (2020), menunjukkan bahwa pasien yang memiliki D-dimer lebih dari 0.5 mg/l memiliki risiko dua kali lebih tinggi untuk berkembang menjadi kasus penyakit yang parah dan risiko kematian empat kali lipat lebih tinggi dibandingkan mereka yang memiliki kadar D-dimer kurang dari 0.5 mg/l. Target pemberian antikoagulan pada kasus COVID-19 adalah untuk menurunkan koagulasi, yang merupakan salah satu penyebab kematian pasien COVID-19 derajat berat. Adapun salah satu cara untuk memantau efektifitas antikoagulan adalah dengan mengukur angka D-dimer, yang merupakan salah satu parameter terjadinya gangguan koagulasi (18).

Penelitian retrospektif yang ketiga melibatkan 120 pasien COVID-19 yang dirawat inap di rumah sakit yang menjalani regimen profilaksis VTE. Sebanyak 74 pasien mendapat terapi enoxaparin (4.000 unit/hari atau 6.000 unit/hari) dan 46 pasien mendapat terapi fondaparinux (2.5 mg/hari). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara fondaparinux dan enoxaparin dalam insidensi VTE (6.5% vs 13.5%,  $p=0.36$ ) dan pendarahan (6.5% vs 4.1%,  $p=0.68$ ) (19).

Penelitian retrospektif yang keempat melibatkan 108 pasien yang dirawat inap di rumah sakit. Sebanyak 49 pasien pada

kelompok pemberian enoxaparin dengan 1x injeksi/hari, 46 pasien pada kelompok pemberian enoxaparin dengan 2x injeksi/hari, dan 13 pasien pada kelompok pemberian fondaparinux dengan 1x injeksi/hari. Hasil penelitian menunjukkan pasien dengan pemberian enoxaparin 1x injeksi/hari nilai rata-rata dari selisih (penurunan) d-dimer adalah -45  $\mu\text{g/L}$  ( $p=0,107$ ), pasien dengan pemberian

enoxaparin 2x injeksi/hari dengan rata-rata penurunan d-dimer sebesar -1596  $\mu\text{g/L}$  ( $p<0,001$ ). Sedangkan pasien dengan pemberian fondaparinux dengan 1x injeksi/hari, rata-rata penurunan d-dimer sebesar -1630  $\mu\text{g/L}$  ( $p<0.001$ ). Pemberian injeksi fondaparinux 1x sehari memiliki efektifitas yang sama dengan pemberian injeksi enoxaparin 2x sehari dalam menurunkan nilai D-dimer yang signifikan (20).

Pada penelitian laporan kasus menunjukkan seorang pasien dirawat di rumah sakit dan dikonfirmasi mengalami COVID-19 terkait koagulapati. Pasien mendapat terapi azitromycin 500 mg/hari, isoprinosin 500 mg oral, lopinavir/ritonavir diberikan secara oral dan fondaparinux 2,5 mg secara subkutan yang kemudian ditingkatkan menjadi 7,5 mg/hari karena keadaan pasien memburuk, laju pernapasan dan saturasi oksigen menurun. Setelah hari ke-24, pasien keluar dari rumah sakit tanpa keluhan (nilai d-dimer normal), efek samping, dan keadaan membaik. Tidak ada kejadian pendarahan dan efek samping yang ditemukan setelah penggunaan fondaparinux pada pasien (21).

Penggunaan fondaparinux untuk mengobati koagulapati dilaporkan juga oleh Soliman and Ghali (2022) pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit. Sebelumnya pasien diberikan enoxaparin, karena fungsi ginjal yang memburuk maka enoxaparin diganti ke UFH. Akan tetapi pasien mengalami emboli paru bilateral, sehingga UFH dihentikan diganti dengan infus heparin. Terjadi penurunan thrombosis pasien yang drastis dari 120 x103/mm3 menjadi 43.000/mm3 dan pasien di diagnosa mengalami Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT). Infus heparin dihentikan dan diganti dengan fondaparinux. Setelah pemberian fondaparinux jumlah trombosis berangsur-angsur membaik dan pasien dipulangkan kerumah dengan kondisi sehat. Pasien dialihkan ke apixaban (antikoagulan oral). Pada tindak lanjut rawat jalan, gejala telah teratasi dan tingkat D-dimer normal (22).

Dari penilaian resiko bias, keseluruhan artikel yang layak baik dengan metode kohort retrospektif maupun metode laporan kasus memiliki kualitas yang baik dan mendukung penggunaan fondaparinux sebagai kandidat obat antikoagulan untuk mengobati koagulapati pada pasien COVID-19. Penilaian kritis dari setiap artikel dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Penilaian Kritis dari Setiap Artikel yang Layak

Alat Critical Appraisal	Referensi	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11
JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies	Russo, et.al (2020)	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
	Fachri, et.al (2022)	Yes	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Tidak	Ya
	Russo, et.al (2020)	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
	Azizah, et.al (2022)	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
JBI Critical Appraisal Checklist for Case Report Studies.	Rianda, et.al (2021)	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya			

Penelitian ini merupakan systematic review yang menempati posisi tertinggi dalam hirarki pembuktian ilmiah karena kekuatan metodologisnya dimana proses pencarian artikel, penyaringan, dan ekstraksi data dilakukan secara sistematis. Kami melakukan penilaian kualitas metodologis untuk setiap studi yang memenuhi syarat.

Namun, penelitian ini juga memiliki beberapa keterbatasan. Kami hanya menggambarkan hasil secara deskriptif, tanpa

analisis statistik apapun. Kami merekomendasikan untuk melakukan tinjauan sistematis yang diperbarui mengenai topik ini secara teratur dengan memasukkan studi dengan tingkat bukti tinggi (*Randomized Clinical Trial/RCT*). Pada akhirnya, bukti penggunaan fondaparinux sebagai antikoagulan pada pasien COVID-19 saat ini masih terbatas. Oleh karena itu, studi klinis lebih lanjut diperlukan untuk menjamin efektifitas dan keamanan fondaparinux sebagai antikoagulan pada pasien COVID-19.

## KESIMPULAN

Fondaparinux dapat menjadi kandidat pengobatan potensial untuk antikoagulan pada pasien COVID-19. Namun karena jumlah yang terbatas, masih dibutuhkan penelitian yang lebih banyak dan lebih baik secara metodologi untuk memastikan efek fondaparinux sebagai obat antikoagulan yang menjanjikan pada COVID-19.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Andi Anggriani atas dukungannya di awal pelaksanaan penelitian ini.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Para penulis menyatakan tidak ada potensi konflik kepentingan sehubungan dengan penelitian, kepenulisan, dan/atau publikasi artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Transmisi SARS-CoV-2: implikasi terhadap kewaspadaan pencegahan infeksi. Pernyataan keilmuan. 2020;9.
2. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2023. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Sunggoro AJ, Purwanto I, Hasan M. Trombosis pada corona virus disease (COVID-19). *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 2020;20(3).
4. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American college of cardiology*. 2020;75(23):2950–73.
5. Rusdiana T, Akbar R. Perkembangan terkini terapi Antikoagulan pada pasien Covid-19 bergejala berat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 2020;7(3):244–50.
6. Arepally GM. *Heparin-induced thrombocytopenia*. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129(21):2864–72.
7. Ahmed I, Majeed A, Powell R. *Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update*. *Postgraduate medical journal*. 2007;83(983):575–82.
8. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*. 2015;4(1):1–9.
9. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*. 2016;5(1):1–10.
10. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica*. 2012;22(3):276–82.
11. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. *Systematic reviews of effectiveness*. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual Adelaide: Joanna Briggs Institute. 2017.
12. Ikatan Dokter Indonesia. Rekomendasi IDI, Pemberian Antikoagulan Profilaksis Pada Pasien Covid-19 yang Dirawat di Rumah Sakit. Ikatan Dokter Indonesia. 2020.
13. Chaerub J. Terapi Antikoagulan pada COVID-19. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2021;48(6):340–2.
14. Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, Mangiacapra S, Cavalli A, Fontanella A, et al. Fondaparinux use in patients with COVID-19: a preliminary multicenter real-world experience. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2020;76(4):369–71.
15. Fachri M, Hatta M, Tarigan SNNA, Akaputra R, Dwiyanti R, Syukri A, et al. Heparin for patients with coronavirus disease 2019 and hypercoagulation complications: A cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022.
16. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *Cmaj*. 2006;175(9):1087–92.
17. Rachmi DA, Mulia EPB, Nugroho J. Possible mechanism and current recommendation of thromboembolism in COVID-19. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020;8(T1):66–74.
18. Shah S, Shah K, Patel SB, Patel FS, Osman M, Velagapudi P, et al. Elevated D-dimer levels are associated with increased risk of mortality in coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology in review*. 2020;
19. Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, Mangiacapra S, Cavalli A, Fontanella A, et al. Thromboprophylaxis with fondaparinux vs. enoxaparin in hospitalized COVID-19 patients: a multicenter Italian observational study. *Frontiers in medicine*. 2020;7:569567.
20. Azizah NF, Faizah RN, Prihantini IK, Romadhian IG, others. Efektifitas Penggunaan Enoxaparin dan Fondaparinux Sebagai Antikoagulan Pada Pasien Covid-19 di RSUD Sidoarjo. *Majalah Farmaseutik*. 2022;18(1):57–64.
21. Rianda RV, Subkhan M, Pradana AD, Fatimah FN, Rianda RA, Airlangga MP, et al. The Challenging Anticoagulant Therapy in COVID19 Patient with Associated Coagulopathy. *Acta Medica Indonesiana*. 2021;53(3):308–14.
22. Soliman S, Ghaly M. Ischemic stroke and bilateral pulmonary embolism in COVID-19: COVID-associated coagulopathy or *heparin-induced thrombocytopenia*. *Journal of Hematology*. 2022;11(1):40.

LAMPIRAN

**Lampiran 1.** Tabel Hasil Penelusuran Pustaka di Pubmed dan Embase

Sumber	Kata Kunci	Kata Kunci Pencarian	Jumlah Artikel yang teridentifikasi
PubMed	COVID-19	((("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept]) OR (((((((((((((((COVID-19[Title/Abstract] OR (2019- nCOV[Title/Abstract])) OR ("2019 novel coronavirus disease"[Title/Abstract])) OR ("coronavirus disease 2019"[Title/Abstract])) OR ("COVID-19 pandemic"[Title/Abstract])) OR ("coronavirus disease-19"[Title/Abstract])) OR ("coronavirus disease (COVID)-19"[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR ("SARS-CoV-2 infection"[Title/Abstract])) OR ("Sars-CoV-2 virus infection"[Title/Abstract])) OR ("novel SARS coronavirus"[Title/Abstract])) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Title/Abstract])) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus-2"[Title/Abstract])) OR ("Covid-19 treatment"[Title/Abstract])) OR ("treatment of COVID-19"[Title/Abstract])) OR ("management of covid-19"[Title/Abstract])) OR ("treatment of Covid-19 virus infection"[Title/Abstract]))))	323,070
	Fondaparinux	((("Fondaparinux"[Mesh]) OR (Fondaparinux[Title/Abstract]))	2173
	COVID-19 AND Fondaparinux	((("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept]) OR (((((((((((((((COVID-19[Title/Abstract] OR (2019- nCOV[Title/Abstract])) OR ("2019 novel coronavirus disease"[Title/Abstract])) OR ("coronavirus disease 2019"[Title/Abstract])) OR ("COVID-19 pandemic"[Title/Abstract])) OR ("coronavirus disease-19"[Title/Abstract])) OR ("coronavirus disease (COVID)-19"[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR ("SARS-CoV-2 infection"[Title/Abstract])) OR ("Sars-CoV-2 virus infection"[Title/Abstract])) OR ("novel SARS coronavirus"[Title/Abstract])) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Title/Abstract])) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus-2"[Title/Abstract])) OR ("Covid-19 treatment"[Title/Abstract])) OR ("treatment of COVID-19"[Title/Abstract])) OR ("management of covid-19"[Title/Abstract])) OR ("treatment of Covid-19 virus infection"[Title/Abstract])))) AND ((("Fondaparinux"[Mesh]) OR (Fondaparinux[Title/Abstract]))	60
Embasse	COVID-19 AND Fondaparinux	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'covid 19':ti,ab,kw OR '2019- ncov':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab,kw OR 'covid-19 pandemic':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease-19':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease (covid)-19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 infection':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 virus infection':ti,ab,kw OR 'novel sars coronavirus':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus-2':ti,ab,kw) AND ('fondaparinux'/exp OR fondaparinux:ti,ab,kw)	352

**Lampiran 2.** Penilaian Bias Setiap Studi yang Layak

1. **Vincenzo Russo, Giuseppe Cardillo, Giuseppe Vito Viggiano, et al. Fondaparinux Use in Patients With COVID-19: A Preliminary Multicenter Real-World Experience. J Cardiovasc Pharmacol, 2020;76:369–371.**

		Yes	No	Unclear	Not Applicable
1.	Were the two groups similar and recruited from the same population?	✓			
2.	Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	✓			
3.	Was the exposure measured in a valid and reliable way?	✓			
4.	Were confounding factors identified?	✓			
5.	Were strategies to deal with confounding factors stated?	✓			
6.	Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	✓			
7.	Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	✓			
8.	Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	✓			
9.	Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	✓			
10.	Were strategies to address incomplete follow up utilized?	✓			
11.	Was appropriate statistical analysis used?	✓			

**Lampiran 2.** (Lanjutan) Penilaian Bias Setiap Studi yang Layak

2. **Muhammad Fachria, Mochammad Hattab, Sefia Nabila Nur Azmi Tarigan, et al. Heparin for patients with coronavirus disease 2019 and hypercoagulation complications: A cohort study. Annals of Medicine and Surgery 79 (2022) 104042.**

		Yes	No	Unclear	Not Applicable
1.	Were the two groups similar and recruited from the same population?	✓			
2.	Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	✓			
3.	Was the exposure measured in a valid and reliable way?	✓			
4.	Were confounding factors identified?	✓			
5.	Were strategies to deal with confounding factors stated?	✓			
6.	Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	✓			
7.	Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	✓			
8.	Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	✓			
9.	Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	✓			
10.	Were strategies to address incomplete follow up utilized?		✓		
11.	Was appropriate statistical analysis used?	✓			

**Lampiran 2.** (Lanjutan) Penilaian Bias Setiap Studi yang Layak

3. **Vincenzo Russo, Giuseppe Cardillo, Giuseppe Vito Viggiano, et al. Thromboprophylaxis with Fondaparinux vs Exonaparinux in Hospitalized COVID-19 Patients: A multicenter Italian Observational Study. Front. Med. 7:569567**

		Yes	No	Unclear	Not Applicable
1.	Were the two groups similar and recruited from the same population?	✓			
2.	Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	✓			
3.	Was the exposure measured in a valid and reliable way?	✓			
4.	Were confounding factors identified?	✓			
5.	Were strategies to deal with confounding factors stated?	✓			
6.	Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	✓			
7.	Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	✓			
8.	Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	✓			
9.	Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	✓			
10.	Were strategies to address incomplete follow up utilized?	✓			
11.	Was appropriate statistical analysis used?	✓			

Lampiran 2. (Lanjutan) Penilaian Bias Setiap Studi yang Layak

4. **Novianti Fatli Azizah\*, Renny Nurul Faizah, Digna Primasanti, et al. Efektifitas Penggunaan Enoxaparin dan Fondaparinux Sebagai Antikoagulan Pada Pasien COVID-19 di RSUD Sidoarjo. Majalah Farmaseutik Vol. 18 No. 1 : 57-64**

		Yes	No	Unclear	Not Applicable
1.	Were the two groups similar and recruited from the same population?	√			
2.	Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	√			
3.	Was the exposure measured in a valid and reliable way?	√			
4.	Were confounding factors identified?	√			
5.	Were strategies to deal with confounding factors stated?	√			
6.	Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	√			
7.	Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	√			
8.	Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	√			
9.	Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	√			
10.	Were strategies to address incomplete follow up utilized?	√			
11.	Was appropriate statistical analysis used?	√			

Lampiran 2. (Lanjutan) Penilaian Bias Setiap Studi yang Layak

5. **Raissa Virgy Rianda, Mohammad Subkhan, Aditya Doni Pradana, et al. The Challenging Anticoagulant Therapy in Patient with COVID-19-Associated Coagulopathy. Acta Med Indones - Indones J Intern Med • Vol 53 (2021).**

		Yes	No	Unclear	Not Applicable
1.	Were patient's demographic characteristics clearly described?	√			
2.	Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	√			
3.	Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	√			
4.	Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	√			
5.	Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	√			
6.	Was the post-intervention clinical condition clearly described?	√			
7.	Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	√			
8.	Does the case report provide takeaway lessons?	√			