

# Profil Penggunaan Antikoagulan pada Pasien COVID-19 dengan Komorbid Hipertensi di Rawat Inap RSUD Panembahan Bantul Yogyakarta

Rahmat A Hi Wahid <sup>a, 1\*</sup>, Anis Febri Nilansari <sup>b, 2</sup>, Fitri Andriani Fatimah <sup>c, 3</sup>

<sup>a, b</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas PGRI Yogyakarta

Jl.PGRI No.117, Sonosewu , Yogyakarta, Indonesia, 55182

<sup>c</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas Industri Halal, Universitas Nahdlatul Ulama, Yogyakarta, Indonesia

Jl. Lowamu No.47, Sorosutan, Kec. Umbulharjo, Kota Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta 55162

<sup>1</sup> rahmat@upy.ac.id\*; <sup>2</sup>anis@upy.ac.id; <sup>3</sup>fitri.andriani.f@unu-jogja.ac.id

\*korespondensi penulis

INFO ARTIKEL	ABSTRAK
<p>Sejarah artikel : Diterima : 02-11-2022 Direvisi : 22-11-2022 Disetujui : 05-01-2023</p> <p><b>Kata kunci:</b> Antikoagulan COVID-19 Hipertensi RSUD Panembahan Bantul Yogyakarta</p> <p><b>Key word:</b> Anticoagulants COVID-19 Hypertension Panembahan Hospital Bantul Yogyakarta</p>	<p>Hipertensi menjadi kelompok komorbiditas tertinggi pada pasien COVID-19, disusul Diabetes mellitus dan penyakit jantung. Meningkatnya insiden koagulopati dan tromboemboli sekunder akibat COVID-19 telah mendapat perhatian global, dengan beberapa survei dan penelitian melaporkan peningkatan angka kematian. Penggunaan antikoagulan dalam penanganan pasien COVID-19 perlu dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan antikoagulan pasien COVID-19 dengan Hipertensi yang dirawat di rawat inap RSUD Panembahan, Senopati, Bantul, Yogyakarta. Metode penelitian adalah penelitian observasional deskriptif dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medik. Data diambil secara retrospektif pada rekam medik pasien COVID-19 dengan Hipertensi yang dirawat inap di RSUD Panembahan, Senopati, Bantul, Yogyakarta periode tahun 2020-2021. Sebanyak 67 data rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi, 46 pasien (68,7%) diberikan antikoagulan dan 21 pasien (31,3%) tidak diberikan antikoagulan. Penggunaan antikoagulan paling banyak pada kelompok usia 55-65 tahun (n=28) dan 30-54 tahun (n=21). Heparin (11,9%) dan Rivaroxaban (9%) merupakan antikoagulan tunggal yang paling sering digunakan untuk pasien COVID-19 dengan hipertensi dirawat inap di RSUD Panembahan, Senopati, Bantul, Yogyakarta. Sedangkan penggunaan kombinasi terbanyak yaitu Heparin dengan Rivaroxaban (20,9%), dan Enoksaparin dengan Rivaroxaban (9%).</p> <p>ABSTRACT</p> <p>Hypertension is the highest comorbid group in COVID-19 patients, followed by diabetes mellitus and heart disease. The increase in coagulopathy and thromboembolism secondary to COVID-19 has received global attention, with several surveys and reports of increased mortality. The use of anticoagulants in the treatment of COVID-19 patients needs to be done. This study aims to determine the profile of the use of anticoagulants in COVID-19 patients with hypertension who are hospitalized in Panembahan Hospital, Senopati, Bantul, Yogyakarta. The research method is descriptive observational research using secondary data in the form of medical records. Data were taken retrospectively from the medical records of COVID-19 patients with hypertension who were hospitalized at Panembahan Hospital, Bantul, Yogyakarta for the period 2020-2021. A total of 67 medical records met the inclusion criteria, 46 patients (68.7%) were given anticoagulants and 21 patients (31.3%) were not given anticoagulants. The highest use of anticoagulants was in the age group of 55-65 years (n=28) and 30-54 years (n=21). Heparin (11.9%) and Rivaroxaban (9%) were the single anticoagulants most frequently used for hospitalized COVID-19 patients at Panembahan Hospital, Bantul, Yogyakarta. While the most used combinations were Heparin with Rivaroxaban (20.9%), and Enoxaparin with Rivaroxaban (9%).</p> <p>This is an open access article under the <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/">CC-BY-SA</a> licens</p>



## Pendahuluan

Pandemi virus corona (COVID-19) menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia (Parveen et al., 2020). Kasus pertama COVID-19 dilaporkan di provinsi Wuhan Cina pada 31 Desember 2019 dengan disertai adanya infeksi saluran pernapasan bawah. Gejala utama pasien COVID-19 ialah demam, mialgia atau kelelahan, dan batuk kering (Huang et al., 2020). Meskipun kebanyakan pasien dianggap memiliki prognosis yang baik, namun pasien dengan usia lanjut memiliki komorbid berupa diabetes, hipertensi dan penyakit jantung koroner.

Di Indonesia, pada 13 April 2020, Presiden RI mengumumkan bahwa pandemi COVID-19 adalah bencana nasional non alam dan sangat membutuhkan perhatian. Penelitian yang dilakukan Dionita tahun 2020 menunjukkan bahwa tiga komorbiditas tertinggi pasien COVID-19 adalah hipertensi (52,1%), diabetes mellitus (33,6%), dan penyakit kardiovaskular lainnya (20,9%). Data penyakit kardiovaskular lainnya merujuk pada sejumlah penyakit jantung, termasuk serangan jantung, stroke, gagal jantung, dan lain-lain, kecuali untuk hipertensi (Karyono & Wicaksana, 2020).

Komorbiditas tersebut berhubungan dengan adanya disfungsi endovaskular dan peningkatan koagulabilitas, oleh karena itu adanya mekanisme hiperkoagulabilitas berkontribusi pada memburuknya perawatan pasien COVID-19 (Komiya & Hasegawa, 2020).

Salah satu obat yang digunakan dalam menangani penyakit kardiovaskular adalah antikoagulan, dimana anti koagulan merupakan jenis obat yang digunakan untuk menurunkan risiko *blood clots* (gumpalan darah) (Tarigan et al., 2018) (Juni et al., 2018).

Studi menunjukkan bahwa antikoagulan sudah banyak direkomendasikan untuk diberikan pada pasien COVID-19, terutama dengan derajat sedang sampai berat, untuk mengurangi kematian akibat koagulopati. Dalam laporan penelitian tersebut, pasien yang menggunakan enoxaparin LMWH atau heparin UFH (*unfractionated heparin*) merespon dengan baik (Achmad et al., 2022).

Terlepas dari rekomendasi di atas, bukti tentang manfaat dan risiko antikoagulan pada pasien COVID-19 masih kurang. Baru-baru ini, agen dengan efek antikoagulasi juga sedang dipelajari sebagai pengobatan potensial untuk COVID-19 yang bisa menambah daftar obat

yang digunakan dalam pengobatan COVID-19 (Tunjungputri et al., 2022). Sehingga berdasarkan paparan diatas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui terapi antikoagulan yang digunakan pada perawatan standar pasien rawat inap COVID-19 dengan komorbid hipertensi di Rumah Sakit Umum Derah Panembahan Senopati Bantul Yogyakarta pada tahun 2020-2021. Intervensi yang dipelajari adalah antikoagulan parenteral, termasuk antikoagulan alternatif baru dan antikoagulan oral, dengan pengobatan standar sebagai perbandingan. Metode

Metode penelitian adalah penelitian observasional deskriptif dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medik. Data diambil secara retrospektif pada rekam medik pasien COVID-19 dengan Hipertensi yang dirawat inap di RSUD Panembahan, Senopati, Bantul, Yogyakarta periode tahun 2020-2021 meliputi data karakteristik pasien, profil dan jenis penggunaan antikoagulan. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Universitas Ahmad Dahlan (Nomor: 022205029).

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *Time Limited Sampling* yaitu memberi batasan waktu pada periode waktu yang telah ditentukan. Adapun cara pengambilannya dengan mengambil data rekam medik pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi pada periode Juli 2020 hingga Desember 2021. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien rawat inap COVID-19 yang mendapatkan terapi antikoagulan dan memiliki riwayat hipertensi berdasarkan data rekam medis, usia  $\geq 18$  tahun. Data rekam medis meliputi identitas pasien (nomor rekam medis, jenis kelamin dan usia), hasil pemeriksaan *swab-test* atau PCR, diagnosis dan riwayat penyakit hipertensi, lama hari rawat dan terapi antikoagulan yang diberikan. Kriteria eksklusi meliputi data rekam medik tidak lengkap.

Pada penelitian ini data yang terkumpul dalam penelitian akan di analisa secara statistik deskriptif dan ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Dimana jumlah dan persentase pasien COVID-19 dengan terapi antikoagulan dan jenis antikoagulan yang digunakan selama perawatan di RSUD Panembahan, Senopati, Bantul, Yogyakarta.

## Hasil dan Pembahasan

Sebanyak 67 data rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi dimulai dari periode

Juli 2020 hingga Desember 2021 kemudian dianalisis menggunakan analisis univariat (persentase) menggunakan uji *Statistical Package of Social Science* (SPSS) versi 24. Terdapat 32 laki-laki (47,8%) dan 35 perempuan (52,2%). Sedangkan berdasarkan usia sebanyak 41,8 % berusia 55-65 tahun, 31,2% berusia 30-54 tahun, 17,9% berusia 66-74 tahun, dan 9% berusia 75-90 tahun (WHO, 2015) (Tabel I). Hal tersebut menunjukkan bahwa selama pandemik COVID-19, perempuan yang didiagnosis COVID-19 dengan hipertensi lebih dominan di RSUD Panembahan Senopati, Bantul pada tahun 2020-2021. Sejalan dengan ini, penelitian yang dilakukan oleh Doerre dan Doblhammer (2022) menemukan bahwa perempuan baik usia muda maupun paruh baya lebih banyak terinfeksi COVID-19. Hal ini terjadi karena pengaruh hormonal maupun *life style*. Wanita pasca menopause mengalami perubahan pada siklus hormon dan lebih mudah stress sehingga dapat menyebabkan gangguan pada sistem kardiovaskuler. Kontras dengan ini, beberapa penelitian menemukan bahwa pasien laki-laki hipertensi dengan infeksi COVID-19 lebih banyak ditemukan dan berisiko kematian lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan (Shi *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Vahidy *et al.* 2021; Ciarambino *et al.* 2021).

Dalam studi Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) menyatakan bahwa hipertensi umumnya terjadi pada wanita (55%) dengan usia rata-rata 58 tahun (Maas, 2019). Peningkatan aktivitas saraf simpatis pada wanita khususnya wanita lansia mungkin menjadi kontributor penting pada peningkatan prevalensi hipertensi setelah menopause. Wanita yang hipertensi lebih banyak ditemukan mengalami kekakuan pada arteri, gagal jantung dengan preserved ejection fraction, fibrilasi atrium, aktivasi RAAS, stress oksidatif, obesitas dan demensia pada lansia dibandingkan dengan laki-laki hipertensi (Beale *et al.*, 2018; Wenger *et al.*, 2018). Wanita juga memiliki diameter yang lebih kecil pada sistem arteri dan aneurisma aorta cenderung pecah pada ukuran yang lebih kecil (Gillis dan Sullivan, 2016; Cifkova *et al.*, 2019). Sedangkan studi lain mengungkapkan bahwa pada wanita pascamenopause menunjukkan bahwa faktor genetik menyumbang 30-50% terhadap hipertensi (Lalouel, 2003; Levy *et al.*, 2000). Pada wanita polimorfisme reseptor 1-adrenergik dan reseptor 2A-adrenergik berkontribusi pada peningkatan tekanan darah, sedangkan pada pria polimorfisme reseptor 2-

adrenergik dan angiotensinogen dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah (Rana *et al.*, 2007). Hipertensi yang tidak terkontrol bisa berkontribusi pada penyakit gangguan kardiovaskuler lainnya seperti gagal ginjal, diabetes mellitus maupun stroke. Penggunaan antikoagulan dan antiplatelet pada studi meta-analisis memberikan respon positif dalam mencegah maupun menurunkan kejadian gangguan vaskuler sebesar 4,1% dibandingkan dengan placebo (Lip & Dwivedi, 2011).

Terdapat 46 pasien (68,7%) diberikan antikoagulan pada pasien COVID-19 dengan hipertensi di rawat inap RSUD Panembahan, Senopati, Bantul (Tabel I).

Tang *et al.* (2020) secara retrospektif melakukan intervensi pada 449 pasien COVID-19 kronis dan 99 (22,0%) pasien tersebut menerima antikoagulan Low Molecular Weight Heparin (LMWH) dosis 4000-6000 IU 2x sehari selama 7 hari. Pemberian LMWH dapat menurunkan angka kematian pada pasien dengan sepsis-induced coagulopathy (SIC) skor  $\geq 4$ , dan pada pasien dengan D-dimer  $\geq 3,0$  g/mL (6 kali batas atas normal). Lin *et al.* (2020) merekomendasikan penggunaan LMWH dengan dosis (100 IU/kg 2x sehari) setidaknya selama 3-5 hari pada pasien COVID-19 yang kronis ketika D-dimer lebih tinggi dari 4 kali batas atas normal. Santoro *et al.* (2021) membuktikan bahwa pemberian terapi antikoagulasi pada 2.601 pasien COVID-19 dengan gagal nafas berat dan ventilasi invasif selama rawat inap di rumah sakit memperoleh hasil tingkat kelangsungan hidup yang lebih baik (tingkat kematian rendah).

Klok *et al.* (2020) menemukan pada pasien COVID-19 kritis yang dirawat di ICU kemudian di terapi antikoagulasi dapat menurunkan risiko kematiannya. Dalam studi series luas di Amerika Serikat (2.773 pasien) COVID-19 yang diberikan antikoagulan dapat menurunkan angka kematian (29,1% vs 62,7%) (Paranjpe *et al.* 2020).

**Tabel I.** Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
<b>Usia (tahun)</b>		
30-54	21	31,3
55-65	28	41,8
66-74	12	17,9
75-90	6	9
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	32	47,8
Perempuan	35	52,2

Penggunaan Antikoagulan		
Ya	46	68,7

**Tabel 2.** Profil Penggunaan Antikoagulan pada Subjek Penelitian (n=46)

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	21	45,7
Perempuan	25	54,3
<b>Usia</b>		
30-54	12	26,1
55-65	21	45,7
66-74	10	21,7
<b>Terapi Antikoagulan</b>		
1 Macam	20	29,9
2 Macam	24	35,8
3 Macam	2	3

Penggunaan antikoagulan paling banyak pada perempuan (54,3%) dibanding dengan laki-laki (45,7%). Sedangkan kelompok usia paling banyak mendapatkan terapi antikoagulan yaitu 55-65 tahun (n=21; 45,7%) dan 30-54 tahun (n=12; 26,1%) (Tabel 2).

**Tabel 3.** Jenis Penggunaan Antikoagulan pada Subjek Penelitian

Jenis Antikoagulan	Jumlah (n)	Dosis	Persentase (%)
Heparin	8	5.000 IU atau 40mg/0,4 mL atau 60mg/0,6 mL	11,9
Rivaroxaban	6	10-20mg	9
Fondaparinux	1	i.v 0,5mL	1,5
Heparin + Rivaroxaban	14	40mg/0,4 mL + 10mg	20,9
Enoksaparin	3	4000 IU	4,5
Enoksaparin + Rivaroxaban	6	i.v 40mg/0,4 + 10mg	9
Fondaparinux + Heparin + Rivaroxaban	1	i.v 0,5mL+60 mg/0,6 mL + 2,5 mg/0,5 mL	1,5
Enoksaparin + Fondaparinux + Rivaroxaban	1	i.v 40mg/0,4 + i.v 0,5mL + 10mg p.o	1,5
Edoxaban	2	30mg	3
Heparin + Edoxaban	3	5.000 IU + 30mg	4,5
Heparin + Enoksaparin	1	40mg/0,4 i.v + 4000 IU	1,5

Terapi antikoagulan yang paling banyak digunakan di RSUD Panembahan adalah 2 macam obat (35,8%), 1 macam obat (29,9%) dan 3 macam obat (3%). Adapun jenis penggunaan antikoagulan tunggal yang paling banyak digunakan pada pasien COVID-19 dengan hipertensi adalah Heparin (n=8; 11,9%), disusul Rivaroxaban (n=6; 9%) dan Fondaparinux (n=1; 1,5%) (Tabel 3). Heparin yang diberikan pada pasien COVID-19 non kritis lebih survive hingga keluar rumah sakit dengan rendahnya gangguan kardiovaskular dan pernafasan dibandingkan dengan tidak diberikan tromboprolifaksis (ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators, 2021). Pemberian heparin selama 28 hari pada pasien COVID-19 rawat inap di rumah sakit di beberapa negara Eropa dan Amerika mampu menurunkan angka kasus kematian akibat tromboemboli vena (Sholzberg *et al.*, 2021; Bikdeli & Garcia, 2022; Farkouh *et al.*, 2022).

Studi meta-analysis juga menyebutkan bahwa pemberian antikoagulan heparin dapat mengurangi angka kematian pada pasien COVID-19 selama rawat inap (Paris *et al.*, 2021).

Ramacciotti *et al.* (2022) melaporkan bahwa pemberian Rivaroxaban 10mg/hari selama 35 hari pada pasien COVID-19 resiko tinggi yang dirawat di rumah sakit dapat memperbaiki keluhan klinis yang baik dibandingkan dengan tidak diberikan antikoagulan ( $p=0,0293$ ). Hal yang sama juga dilaporkan oleh beberapa penelitian bahwa pemberian Rivaroxaban 10 mg/hari pada pasien selama 30-45 hari tidak menyebabkan risiko tromboemboli vena secara signifikan dibandingkan placebo. Insiden perdarahan mayor juga dilaporkan rendah (Spyropoulos *et al.*, 2021; Male *et al.*, 2020; Lopez *et al.*, 2021; Farkouh *et al.*, 2022).

Heparin adalah antikoagulan yang alamiah diproduksi oleh basophil dan sel mast. Heparin bekerja secara tidak langsung pada sistem pembekuan darah intrinsik dan ekstrinsik dengan mempotensiasi aktivitas antithrombin III dan menghambat faktor X dan XI. Heparin memiliki aksi cepat sebagai antikoagulan dan tidak diabsorpsi secara oral, namun mempunyai waktu paruh lebih singkat. Heparin sering dirujuk sebagai heparin standar atau heparin tidak terfraksinasi untuk membedakan dengan heparin berat molekul rendah yang mempunyai aksi yang lebih Panjang. Sering digunakan pada pengobatan trombosis vena-dalam dan embolisme paru,

angina tidak stabil, profilaksis pada bedah umum, infark miokard. Pengobatan trombotik vena dalam dan embolisme paru, secara injeksi intravena, dosis muatan 5000 unit (10.000 unit pada embolisme paru yang berat) diikuti dengan infus berkesinambungan 15-25 unit/kg bb/jam atau secara injeksi subkutan 15.000 unit setiap 12 jam (pemantauan laboratorium penting sekali sebaiknya setiap hari) (Pusat Informasi Obat Nasional BPOM, 2022).

Rivaroxaban merupakan antikoagulan oral yang baru, mendapat persetujuan FDA pada 2012. Obat ini bekerja dengan memblokir aktivitas pembekuan faktor Xa, yang merupakan salah satu faktor koagulasi sehingga menghambat pembekuan darah. Rivaroxaban diserap dengan cepat dengan konsentrasi plasma maksimum ( $C_{max}$ ) dicapai 2-4 jam setelah dosis tunggal (1,25-80 mg) dan dosis ganda (hingga 30 mg 2x/day). Tingkat penyerapan mendekati kesempurnaan ketika tablet rivaroxaban 20 mg diberikan dengan makanan, sehingga meningkatkan rata-rata AUC sebesar 39%. Pada kondisi adanya makanan, proporsionalitas dosis dicapai setelah pemberian 10 mg, 15 mg, dan 20 mg tablet rivaroxaban. Selain itu, tidak ada pengaruh sehubungan dengan jenis makanan (makanan tinggi lemak atau tinggi karbohidrat) pada farmakokinetik rivaroxaban (Mueck *et al.*, 2014).

Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dapat meningkatkan harapan hidup dan mengurangi kejadian tromboemboli (Matli *et al.*, 2021; Barnes *et al.*, 2020; Mackman *et al.*, 2018; Godino *et al.*, 2021). Bousquet *et al.* (2020) melaporkan bahwa terjadi peningkatan mortalitas 4,2 kali lipat pada pasien yang tidak diterapi dengan antikoagulan (HR 4,20, 95% CI 1,36 hingga 12,9). Pada penelitian kami ini, terdapat beberapa penggunaan antikoagulan dengan 2 kombinasi. Penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 sangatlah hati-hati jika dikombinasi 2 antikoagulan. Perlu dilihat D-Dimer. Pemberian antikoagulan diawali dengan antikoagulan profilaksis. Antikoagulan profilaksis diberikan pada pasien COVID-19 harus berdasarkan penilaian risiko trombosis pada pasien tersebut, bukan berdasarkan terapi plasma konvalesen saja (Burhan *et al.* 2020).

Pada pasien COVID-19 derajat ringan harus didasarkan pada hasil pemeriksaan D-dimer. Sedangkan derajat sedang yang di rawat di rumah sakit dan dilakukan pemberian antikoagulan profilaksis, dilakukan penilaian

kelainan sistem/organ dan komorbiditas sebagai penilaian resiko terjadinya perdarahan sebelum pemberian antikoagulan dengan menggunakan Skoring Risiko Perdarahan (IMPROVE). Pemberian antikoagulan profilaksis berupa heparin berat molekul rendah (LMWH) 1 x 0,4 cc subkutan atau UFH 5.000 unit 2x sehari secara subkutan dapat dipertimbangkan pada pasien COVID-19 berat yang dirawat di rumah sakit. Dosis profilaksis *intermediate* (enoxaparin 2 x 0,44 cc, *low-intensity heparin infusion*) dapat dipertimbangkan pada pasien kritis (*critically-ill*).

Penggunaan heparin LMWH maupun UFH pada pasien COVID-19 dengan kondisi kritis yang dirawat di rumah sakit lebih bermanfaat karena waktu paruhnya yang lebih singkat dan interaksi dengan obat-obat lain seperti antiviral lebih sedikit dibandingkan dengan antikoagulan oral (Kreuziger *et al.* 2022).

## Simpulan dan Saran

Sebanyak 67 data rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi, 46 pasien (68,7%) diberikan antikoagulan dan 21 pasien (31,3%) tidak diberikan antikoagulan. Penggunaan antikoagulan paling banyak pada kelompok usia 55-65 tahun (n=28) dan 30-54 tahun (n=21). Heparin (11,9%) dan Rivaroxaban (9%) merupakan antikoagulan tunggal yang paling sering digunakan untuk pasien COVID-19 dengan hipertensi dirawat inap di RSUD Panembahan, Senopati, Bantul, Yogyakarta. Sedangkan penggunaan kombinasi terbanyak yaitu Heparin dengan Rivaroxaban (20,9%), dan Enoksaparin dengan Rivaroxaban (9%).

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia Nomor: 023.17.1.690523/2022, Universitas Nahdlatul Ulama Yogyakarta, dan Universitas PGRI Yogyakarta yang telah memfasilitasi dan berkontribusi dalam pelaksanaan penelitian, serta beberapa pihak yang mendukung penelitian ini.

## Daftar Pustaka

Achmad, A. F., Raharjani, Y. I., Setyaningrum, Z., Andi, B., Selvyana, D. R., Pramesthi, S., & Bowo, W. (2022). *Anticoagulant*

- Therapy in Moderate to Severe COVID-19 Patients.* 22(1), 69–74. <https://doi.org/10.18196/mmjkk.v2i1.11634>.
- ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. (2021). Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 385(9), 790-802.
- Barnes, G. D. (2020). Combining antiplatelet and anticoagulant therapy in cardiovascular disease. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book, 2020*(1), 642-648.
- Beale, A. L., Meyer, P., Marwick, T. H., Lam, C. S., & Kaye, D. M. (2018). Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 138(2), 198-205.
- Bikdeli, B., & Garcia, D. A. (2022). In high-risk inpatients with COVID-19, therapeutic- vs. standard-dose heparin reduced thromboembolism or death at 30 d. *Annals of Internal Medicine*, 175(2), JC17
- Bousquet, G., Falgarone, G., Deutsch, D., Derolez, S., Lopez-Sublet, M., Goudot, F. X., ... & Pamoukdjian, F. (2020). ADL-dependency, D-Dimers, LDH and absence of anticoagulation are independently associated with one-month mortality in older inpatients with Covid-19. *Aging (Albany NY)*, 12(12), 11306.
- Burhan E., Susanto D, A., Nasution A, S., Ginanjar, E., Pitoyo W, C., Susilo A., Firdaus I., et al. (2020) Pedoman Tatalaksana COVID-19. edisi 2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). Jakarta. Indonesia.
- Ciarambino, T., Ciaburri, F., Paoli, V. D., D'avino, M., & Campania, D. F. (2021). Gender differences in COVID-19 patients with arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 39, e204.
- Cifkova, R., Pitha, J., Krajcoviechova, A., & Kralikova, E. (2019). Is the impact of conventional risk factors the same in men and women? Plea for a more gender-specific approach. *International journal of cardiology*, 286, 214-219.
- Doerre, A., & Doblhammer, G. (2022). The influence of gender on COVID-19 infections and mortality in Germany: Insights from age-and gender-specific modeling of contact rates, infections, and deaths in the early phase of the pandemic. *Plos one*, 17(5), e0268119.
- Farkouh, M. E., Stone, G. W., Lala, A., Bagiella, E., Moreno, P. R., Nadkarni, G. N., ... & Fuster, V. (2022). Anticoagulation in patients with COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(9), 917-928.
- Gillis, E. E., & Sullivan, J. C. (2016). Sex differences in hypertension: recent advances. *Hypertension*, 68(6), 1322-1327.
- Godino, C., Scotti, A., Maugeri, N., Mancini, N., Fominskiy, E., Margonato, A., & Landoni, G. (2021). Antithrombotic therapy in patients with COVID-19?-Rationale and Evidence. *International journal of cardiology*, 324, 261-266.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., & Gu, X. (2020). *Articles Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan , China.* 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Juni, P. J., Ayu, G., Giti, P., Devi, L., Aryabiantara, I. W., & Hartawan, I. U. (2018). *Profil Penggunaan Antikoagulan Pada Pasien Kardiovaskular Yang Dirawat Di Ruang ICCU RSUP Sanglah Periode Januari 2016 - JUNI 2016.* 7(10).
- Karyono, D. R., & Wicaksana, A. L. (2020). Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. *Journal of Community Empowerment for Health*, 3(2), 77. <https://doi.org/10.22146/jcoemph.57325>
- Komiyama, M., & Hasegawa, K. (2020). *COVID-19 Anticoagulant Therapy for Patients with Coronavirus Disease 2019 : Urgent Need for Enhanced Awareness COVID-19.* 2019–2021.
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., Van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., ... & Endeman, H. (2020). Confirmation of the high

- cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thrombosis research*, 191, 148-150.
- Kreuziger B, L., Lee, Y, Y, A., Garcia D., DeSanch M., Connors M, J. (2022). COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. Version 14.0; last updated February 2, 2022. American Society of Hematology.
- Lalouel, J. M. (2003). Large-scale search for genes predisposing to essential hypertension. *American journal of hypertension*, 16(2), 163.
- Levy, D., DeStefano, A. L., Larson, M. G., O'Donnell, C. J., Lifton, R. P., Gavras, H., ... & Myers, R. H. (2000). Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17: genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 36(4), 477-483.
- Lin, L., Lu, L., Cao, W., & Li, T. (2020). Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 727-32. doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199.
- Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;2011(12):CD003186. doi: 10.1002/14651858.CD003186.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jul 28;7:CD003186. PMID: 22161375; PMCID: PMC7144733.
- Lopes, R. D., Furtado, R. H., Macedo, A. V. S., Bronhara, B., Damiani, L. P., Barbosa, L. M., ... & ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. (2021). Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet*, 397(10291), 2253-2263.
- Maas, A. H. (2019). Hypertension in women: no "silent" lady-killer. *EJ Cardiol Pract*, 17, 11-21.
- Mackman, N., Spronk, H. M., Stouffer, G. A., & Ten Cate, H. (2018). Dual anticoagulant and antiplatelet therapy for coronary artery disease and peripheral artery disease patients. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 38(4), 726-732.
- Mueck, W., Stampfuss, J., Kubitzka, D., & Becka, M. (2014). Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clinical pharmacokinetics*, 53(1), 1-16.
- Male, C., Lensing, A. W., Palumbo, J. S., Kumar, R., Nurmeev, I., Hege, K., ... & Berkow, R. (2020). Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*, 7(1), e18-e27.
- Paranjpe, I., Fuster, V., Lala, A., Russak, A. J., Glicksberg, B. S., Levin, M. A., ... & Nadkarni, G. N. (2020). Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(1), 122-124.
- Parisi, R., Costanzo, S., Di Castelnuovo, A., De Gaetano, G., Donati, M. B., & Iacoviello, L. (2021, June). Different anticoagulant regimens, mortality, and bleeding in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and an updated meta-analysis. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 47, No. 04, pp. 372-391). Thieme Medical Publishers, Inc..
- Parveen, R., Sehar, N., Bajpai, R., & Bharal, N. (2020). Association of diabetes and hypertension with disease severity in covid-19 patients : A systematic literature review and exploratory meta-analysis. *January*.
- Ramacciotti, E., Agati, L. B., Calderaro, D., Aguiar, V. C. R., Spyropoulos, A. C., de Oliveira, C. C. C., ... & Santos, M. V. B. (2022). Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet*, 399(10319), 50-59.
- Rana, B. K., Insel, P. A., Payne, S. H., Abel, K., Beutler, E., Ziegler, M. G., ... & O'Connor, D. T. (2007). Population-based sample reveals gene-gender interactions in blood pressure in White Americans. *Hypertension*, 49(1), 96-106.
- Santoro, F., Núñez-Gil, I. J., Viana-Llamas, M. C., Maroun Eid, C., Romero, R., Fernandez Rozas, I., ... & Brunetti, N. D.

- (2021). Anticoagulation therapy in patients with coronavirus disease 2019: results from a multicenter international prospective registry (Health Outcome Predictive Evaluation for Corona Virus Disease 2019 [HOPE-COVID19]). *Critical Care Medicine*, 49(6), e624-e633.
- Shi, Y., Yu, X., Zhao, H., Wang, H., Zhao, R., & Sheng, J. (2020). Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Critical care*, 24(1), 1-4.
- Sholzberg, M., Tang, G. H., Rahhal, H., AlHamzah, M., Kreuziger, L. B., Áinle, F. N., ... & Jüni, P. (2021). Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *bmj*, 375.
- Spyropoulos, A. C., Goldin, M., Giannis, D., Diab, W., Wang, J., Khanijo, S., ... & HEP-COVID Investigators. (2021). Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*, 181(12), 1612-1620.
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(5), 1094-1099.
- Tarigan, A. R., Lubis, Z., & Syarifah, S. (2018). The Effect of Knowledge, Attitudes and Family Support on Hypertension Diet in Hulu Village, Pancur Batu District in 2016. *Jurnal Kesehatan*, 11(1), 9-17. <https://doi.org/10.24252/kesehatan.v11i1.5107>
- Tunjungputri, R. N., Tetraswi, E. N., & Mulansari, N. A. (2022). *Parenteral and Oral Anticoagulant Treatment for Hospitalized and Post-Discharge COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. 54(2).
- Vahidy, F. S., Pan, A. P., Ahnstedt, H., Munshi, Y., Choi, H. A., Tiruneh, Y., ... & McCullough, L. D. (2021). Sex differences in susceptibility, severity, and outcomes of coronavirus disease 2019: Cross-sectional analysis from a diverse US metropolitan area. *PloS one*, 16(1), e0245556.
- Wenger, N. K., Arnold, A., Bairey Merz, C. N., Cooper-DeHoff, R. M., Ferdinand, K. C., Fleg, J. L., ... & Pepine, C. J. (2018). Hypertension across a woman's life cycle. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(16), 1797-1813
- World Health Organization; Geneva: 2015. World Report on Ageing and Health. Available from: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015-launch/en/>