Profil Penggunaan Antikogulan pada Pasien Stroke Non-hemoragik dan Infark Miokard di RSUD Gunawan Mangunkusumo

Putri Maylanie[1], Dian Oktianti[2]
[1]Program Studi Farmasi, Universitas Ngudi Waluyo, Kab. Semarang
[2]Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Universitas Ngudi Waluyo, Kab. Semarang
Email Korespondensi: dianoktianti@unw.ac.id

ABSTRAK

Penyebab kematian global teratas, berdasarkan jumlah total mortalitas dikaitkan dengan penyakit jantung koroner dan stroke. Pada pasien berisiko tinggi, pemberian antikoagulan bertujuan sebagai intervensi profilaksis yang dapat dilakukan. Antikoagulan membantu mencegah pembentukan bekuan darah dan dampak buruk dari pembekuan berlebihan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui gambaran penggunaan antikoagulan pada pasien stroke non hemoragik dan infark miokard. Metode penelitian: Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional menggunakan pendekatan retrospektif berdasarkan penelusuran rekam medis pada bulan Januari-Juni 2023 dengan total sampling. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 75 pasien, data dicatat menggunakan lembar pengambilan data dan dihitung hasil persentasenya. Hasil penelitian adalah diketahui karakteristik pasien Stroke Non-Hemoragik (SNH), *ST-Elevation Myocardial Infarction* (STEMI), dan *Non ST-Elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI) di RSUD Dr. Gunawan Mangunkusumo pada Januari-Juni 2023, berdasarkan jenis kelamin paling banyak perempuan sebanyak 54,7%; berdasarkan usia paling banyak pada lansia akhir (56-65 tahun) dengan persentase 46,70%; dan berdasarkan penyakit penyerta paling banyak adalah hemiparesis sebanyak 26,67%. Penggunaan antikoagulan pada pasien SNH menggunakan warfarin sedangkan pada pasien STEMI dan NSTEMI antikoagulan fondaparinux digunakan sebanyak 86,67%. Kesimpulan dari penelitian ini adalah Antikoagulan yang diresepkan pada pasien SNH adalah warfarin dengan variasi dosis 2 mg/hari dan 4 mg/hari, sedangkan pasien STEMI dan NSTEMI paling banyak menggunakan antikoagulan fondaparinux dengan dosis 2,5 mg/hari.

Kata Kunci: Antikoagulan, Dosis, Stroke, Infark Miokard

ABSTRACT

Profile of Anticoagulant Use in Patients with Nonhemorrhagic Stroke and Myocardial Infarction at Gunawan Mangunkusumo Regional General Hospital

The leading causes of death worldwide, based on total mortality, are coronary heart disease and stroke. In high-risk patients, anticoagulant therapy serves as a preventive intervention. Anticoagulants help prevent blood clot formation and the adverse effects of excessive clotting. The objective of this study was to determine the patterns of anticoagulant use in patients with non-hemorrhagic stroke and myocardial infarction. This study is a descriptive observational study using a retrospective approach based on a review of medical records from January to June 2023 with a total sample. The sample that met the inclusion criteria consisted of 75

patients; data were recorded using data collection forms, and the results were calculated as percentages. The results of the study identified the characteristics of patients with non-hemorrhagic stroke (SNH), ST-elevation myocardial infarction (STEMI), and non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) at Dr. Gunawan Mangunkusumo Regional General Hospital from January to June 2023. By gender, the majority were women, accounting for 54.7%; by age, the largest group was late-stage elderly (56–65 years) at 46.70%; and by comorbidities, the most common was hemiparesis at 26.67%. Warfarin was used as the anticoagulant for SNH patients, while fondaparinux was used in 86.67% of STEMI and NSTEMI patients. The conclusion of this study is that the anticoagulant prescribed for SNH patients is warfarin, with doses varying between 2 mg/day and 4 mg/day, while STEMI and NSTEMI patients most commonly use fondaparinux at a dose of 2.5 mg/day.

Keywords**:** *Anticoagulant, Dose, Stroke, Mycardial Infarction*

PENDAHULUAN

Penyebab kematian global teratas, berdasarkan jumlah total mortalitas dikaitkan dengan penyakit jantung koroner dan stroke (WHO, 2020). Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit kardiovaskular di Indonesia 15 dari 1000 penduduk, sehingga saat ini terdapat 4,2 juta orang yang menderita penyakit kardiovaskular. Prevalensi penyakit jantung berdasarkan diagnosis dokter di Indonesia mencapai 1,5%, dengan angka kejadian di Jawa Tengah mencapai 1,6% dimana prevalensinya lebih tinggi jika dibandingkan dengan prevalensi nasional. Data Riskesdas tahun 2019 juga menjelaskan prevalensi stroke di Indonesia sebesar 10,9% dimana angka kejadian di Jawa Tengah juga menunjujjan prevalensi lebih tinggi 11,8% dibandingkan prevalensi nasional(Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2019).

Pada pasien berisiko tinggi terkena stroke dan serangan jantung, antikoagulasi adalah salah satu intervensi profilaksis yang mungkin dilakukan. Antikoagulan menargetkan titik-titik berbeda pada kaskade koagulasi, membantu mencegah pembentukan bekuan darah dan dampak buruk dari pembekuan berlebihan (Sylvester et al., 2018). Prinsip pemberian antikoagulan pada pasien stroke ditujukan sebagai upaya pencegahan rekurensi dari pada perbaikan proses iskemia atau infark di otak. Terapi antikoagulan pada *ST-Elevation Myocardial Infarction* (STEMI), dan *Non ST-Elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI) dikaitkan dengan penurunan kejadian iskemik berulang termasuk infark miokard dan trombosis serta penurunan angka kematian (Andreica & Grissinger, 2015).

Meskipun merupakan agen terapeutik yang efektif, antikoagulan dapat menyebabkan efek samping serius berupa perdarahan. Oleh karena itu, pemilihan terapi antikoagulan harus didasari oleh risiko, manfaat dan karakteristik farmakologis masing-masing agen untuk setiap pasien (Pharmaceutical Service Program Ministry Health of Malaysia, 2020).

Berdasarkan penelitian warfarin terbukti secara signifikan mengurangi risiko stroke iskemik primer ataupun sekunder akibat kardioemboli. Penelitian oleh (Rahmah et al., 2022) mengenai gambaran penggunaan antikoagulan pada pasien STEMI di rumah sakit "X" kota Tarakan menunjukkan bahwa enoxaparin merupakan antikoagulan dengan penggunaan terbanyak,yaitu mencapai 92,31 %. Penelitian lain oleh (Hapsari & Kusharwanti, 2014) menyebutkan bahwa

penggunaan antikoagulan fondaparinux dan enoxaparin pada pasien NSTEMI sama efektifnya, akan tetapi fondaparinux lebih aman dibandingkan enoxaparin.

Penelitian terkait profil penggunaan antikoagulan di Indonesia masih sedikit, sehingga data yang ada masih terbatas, informasi tersebut diperlukan untuk menentukan strategi yang tepat guna meningkatkan luaran terapi pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran penggunaan antikoagulan pada pasien SNH, STEMI, dan NSTEMI di RSUD Dr. Gunawan Mangunkusumo.

METODE

Metode penelitian yang digunakan adalah deskriptif observasional menggunakan pendekatan retrospektif berdasarkan penelusuran rekam medis pada bulan Januari-Juni 2023. Pengambilan data dikakukan dengan *total sampling*, dimana sampel yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 75 pasien. Kriteria inklusi penelitian ini adalah: pasien rawat inap yang mendapatkan antikoagulan dan usia pasien 25-65 tahun; sedangkan kriteria eksklusi penelitian adalah memiliki gangguan ginjal. Data yang diperoleh dicatat menggunakan lembar pengambilan data untuk selanjutnya dihitung hasil persentasenya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Dari penelitian ini dapat diketahui karakteristik 75 pasien rawat inap yang mendapatkan antikogulan.

Tabel 1. Karakteristik Pasien SNH, STEMI, dan NSTEMI Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia

Karakteristik Penelitian	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki- laki	34	45,3%
Perempuan	41	54,7%
Jumlah	75	100%
Usia		
Dewasa Awal (26-35)	1	1,3%
Dewasa Akhir (36-45)	9	12%
Lansia Awal (46-55)	30	40%
Lansia Akhir (56-65)	35	46,70%
Jumlah	75	100%
Diagnosa		
SNH	60	80%
STEMI	8	10,67%
NSTEMI	7	9,33%
Jumlah	75	100%

Keterangan:
SNH : Stroke Non Hemoragik
STEMI : ST-Elevation Myocardial Infarction
NSTEMI : Non ST-Elevation Myocardial Infarction

Untuk distribusi penyakit penyerta pada pasien rawat inap yang mendapatkan antikogulan dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik Pasien SNH, STEMI, dan NSTEMI Berdasarkan Penyakit Penyerta

Penyakit Penyerta	Jumlah	Persentase (%)
Hemiparesis	20	26,67%
Hipertensi	11	14,67%
Dislipidemia	10	13,33%
Diabetes Melitus	9	12%
Diabetes Melitus + Dislipidemia	6	8%
Hiperkolesterol	2	2,67%
Diabetes Melitus + Hemiparesis	2	2,67%
Dislipidemia + Hipertensi	2	2,67%
Hemiparesis + Hipertensi	2	2,67%
Hemiparesis + Hiperkolerterol	2	2,67%
Pneumonia	2	2,67%
Lain-lain	7	9,33%
Jumlah	75	100%

Pada tabel 3 dapat diketahui profil penggunaan antikoagulan pada stroke non hemoragik

Tabel 2 Profil Penggunaan Antikoagulan Pada Penyakit SNH

Jenis	Dosis	Jumlah	Persentase (%)
Warfarin	1x2 mg	16	26,67%
	2x2 mg	44	73,33%
Jumlah		60	100%

Keterangan: SNH : Stroke Non Hemoragik

Tabel 4. Profil Penggunaan Antikoagulan pada Penyakit STEMI dan NSTEMI

Indikasi	Jenis	Dosis	Jumlah	Presentase (%)
NSTEMI dan STEMI	Fondaparinux	1x2,5 mg	13	86,67%
NSTEMI	Heparin (UFH)	60U/kgBB	2	13,33%
Jumlah			15	100%

Keterangan:
STEMI : Infark Miokard Elevasi Segmen ST
NSTEMI : Infark Miokard Non Elevasi Segmen ST
UFH : Unfractionated Heparin atau Heparin Tak Terfraksinasi

Pembahasan

Karakteristik pasien

Berdasarkan tabel 1 pasien dengan diagnosa SNH, STEMI, dan NSTEMI berdasarkan jenis kelamin didapatkan hasil persentase pasien perempuan sebanyak 54,7% lebih banyak dibanding pasien laki-laki dengan persentase 45,3%. %. Hasil tersebut sejalan dengan data laporan Riskesdas tahun 2018 yang menyatakan bahwa

prevalensi berdasarkan jenis kelamin penyakit kardiovaskuler tertinggi terjadi pada perempuan 1,6% dibanding laki-laki 1,3% (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2019).

Penelitian lain oleh Lu et al., (2022) menjelaskan kurangnya bukti spesifik gender disebabkan rendahnya keterwakilan perempuan dalam uji klinis dan mitos lama bahwa penyakit kardiovaskular hanya terjadi pada laki-laki. Wanita menderita penyakit jantung sekitar satu dekade lebih lambat dibandingkan pria. Hal ini biasanya terjadi pada periode pascamenopause, di mana efek perlindungan estrogen melemah. Penelitian yang dilakukan oleh (Connelly et al., 2022) menjelaskan bahwa pada umumnya, sebelum menopause wanita relatif terlindungi dari penyakit kardiovaskular dan setelah menopause, risiko penyakit jantung meningkat secara signifikan pada wanita. Secara keseluruhan, meskipun perempuan memiliki harapan hidup lebih lama dibandingkan laki-laki, perempuan merupakan persentase diagnosis Penyakit Jantung Koroner (PJK) yang signifikan pada populasi lansia.

Karakteristik usia berdasarkan tabel 1 pada pasien SNH, STEMI, dan NSTEMI paling banyak ditemukan pada lansia akhir (56-65 tahun) yaitu sebanyak 35 pasien dengan presentase 46,7 %. Hasil tersebut sejalan dengan data laporan Riskesdas tahun 2018 dimana semakin bertambahnya usia berkaitan dengan bertambahnya risiko terkena penyakit kardiovaskuler. Seiring bertambahnya usia, prevalensi penyakit kardiovaskuler terbukti meningkat baik pada pria maupun wanita, termasuk prevalensi aterosklerosis, stroke dan infark miokard. Perubahan fungsional pada jantung orang dewasa yang menua meliputi disfungsi diastolik dan sistolik, dan juga disfungsi listrik, termasuk juga perkembangan aritmia. Secara kolektif, cacat fungsional dan listrik mengakibatkan tingginya prevalensi gagal jantung, fibrilasi atrium, dan penyakit kardiovaskular lainnya, pada pasien lanjut usia (Singh et al., 2023).

Penyakit penyerta pasien berdasarkan tabel 2 terbanyak dalam penelitian adalah hemiparesis (26,67%), penyakit penyerta lainnya seperti hipertensi (14,67%), dislipidemia (13,33%), dan diabetes melitus (12%). Angka kejadian hemiparesis yang tinggi sejalan dengan jumlah pasien stroke non hemoragik (SNH) yang tinggi, pada penelitian berjumlah 60 pasien. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian(Hajhosseiny et al., n.d.) dalam seminar neurologi bahwa pada stroke, terjadi kelumpuhan atau kelemahan (hemiparesis) salah satu sisi tubuh, ditemukan 70-80% pasien yang terkena serangan stroke mengalami hemiparesis. Hipertensi dan dislipidemia merupakan faktor risiko penting dalam penyakit kardiovaskular. Keduanya dapat mempercepat aterosklerosis sehingga meningkatkan risiko PJK. Penyempitan dan kekakuan dinding pembuluh darah akibat penumpukan plak kolesterol dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah. Selain itu, plak kolesterol yang mengeras menyebabkan dinding pembuluh darah menyempit, sehingga suplai darah ke organ berkurang termasuk aliran darah ke otak. Jika pengerasan terjadi pada arteri yang mensuplai darah ke jantung (arteri koroner), maka menyebabkan PJK dan apabila ke otak maka akan menyebakan stroke iskhemik (Ariyanti & Besral, 2019).

Diabetes melitus juga menjadi salah satu faktor risiko PJK, kadar glukosa yang tinggi dan jika berlangsung dalam waktu lama akan mengakibatkan kerusakan dinding pembuluh serta menimbulkan timbunan lemak pada dinding pembuluh darah, dalam jangka panjang akan terjadi aterosklerosis atau penyempitan pembuluh darah (Rahmah et al., 2022).

Pola Penggunaan Obat Antikoagulan

Berdasarkan tabel 3 jenis antikoagulan yang diresepkan pada pasien stroke non hemoragik (SNH) adalah warfarin, diberikan pada 60 pasien. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Stroke, menjelaskan bahwa warfarin merupakan pengobatan lini pertama pada kebanyakan kasus stroke kardioemboli. Akan tetapi penggunaannya perlu diperhatikan berkaitan dengan peningkatan risiko pendarahan, pengawasan terhadap nilai INR dilakukan minimal 1 bulan sekali. Warfarin dapat mencegah terjadinya stroke emboli kardiogenik dan mencegah emboli berulang pada keadaan berisiko besar (PERKI, 2019). Berdasarkan *American Heart Association/ American Stroke Association* tahun 2014 mengenai penatalaksanaan stroke iskemik tipe kardioemboli, pencegahan sekunder dari stroke emboli pada berbagai kondisi abnormalitas jantung seperti fibrilasi atrium, infark miokard akut, trombus ventrikular kiri, dan berbagai kondisi lain adalah dengan menggunakan antagonis vitamin K seperti warfarin(Kernan et al., 2014).

Warfarin adalah antikoagulan yang memiliki efektivitas tinggi dan telah terbukti dapat menyebabkan penurunan risiko stroke yang besar jika dibandingkan dengan obat antikoagulan lainnya. Dalam suatu penelitian meta-analisis warfarin dapat menurunkan risiko stroke sebesar 64% jika dibandingkan dengan plasebo dan dapat menurunkan risiko stroke sebesar 40% jika dibandingkan dengan obat anti-platelet (Lehto et al., 2017). Warfarin masih menjadi pilihan pengobatan pertama pada stroke iskemik kardioemboli, terutama pada pasien yang tidak patuh, karena waktu paruh singkat akan meningkatkan risiko tromboemboli pada pasien-pasien yang tidak patuh dengan aturan pengobatan. Warfarin lebih murah, mudah didapat, dan sama efektifnya dengan NOAC (*New Oral Anticoagulant*) seperti rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban jika digunakan dalam dosis kisaran INR 2-3. Oleh karena itu, pada pasien yang stabil dengan terapi warfarin, tidak perlu dilakukan penggantian ke NOAC. Penggunaan NOAC di pertimbangkan pada pasien dengan kontrol warfarin yang tidak mencapai target INR(Chao et al., 2021).

Terdapat variasi dosis pemberian warfarin pada pasien SNH, yaitu 2 mg/hari sebanyak 26,67% dan 2x 2 mg atau 4 mg/hari sebanyak 73,33%. Pada penelitian menunjukan bahwa terapi warfarin sesuai dengan dosis anjuran pada terapi lanjutan, yaitu 2 – 10 mg/hari (University of New Mexico Hospital harmacy & Therapeutics Committee, 2020).

Penggunaan antikoagulan paling banyak baik pada infark miokard elevasi segmen ST (STEMI) dan Infark miokard non elevasi segmen ST (NSTEMI) berdasarkan tabel 4 adalah fondaparinux sebesar 86,67%, antikoagulan lain yang diresepkan adalah heparin sebesar 13,33%. Infark Miokard diklasifikasikan berdasarkan hasil EKG menjadi STEMI dan NSTEMI. Pada STEMI terjadi oklusi total arteri koroner sehingga menyebabkan daerah infark yang lebih luas meliputi seluruh miokardium, dimana pada pemeriksaan EKG ditemukan adanya elevasi segmen ST, sedangkan pada NSTEMI terjadi oklusi yang tidak menyeluruh dan tidak melibatkan seluruh miokardium, sehingga pada pemeriksaaan EKG tidak ditemukan adanya elevasi segmen ST (Partow-Navid et al., 2021).

Fondaparinux dalam beberapa pedoman menjadi rekomendasi untuk digunakan pada Sindrom Koroner Akut (SKA), dengan dosis 2,5 mg subkutan setiap hari penggunaannya direkomendasikan dalam kasus strategi manajemen invasif dan konservatif. Pedoman *European Society of Cardiology* (ESC) 2015 merekomendasikan fondaparinux pada NSTEMI memiliki profil efikasi keamanan

yang paling menguntungkan sehubungan dengan antikoagulasi. Pedoman *American Collage of Cardiology/ American Heart Association* (ACC/AHA) 2014 dan *National Institute for Health and Care Excellence* 2010 juga merekomendasikan penggunaannya dalam pengelolaan NSTEMI. Berbagai Penelitian seperti OASIS (*The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes)* 5 dan 6 juga menunjukkan kemanjuran fondaparinux pada SKA. Kenyamanan pemberian sekali sehari, kurangnya pemantauan, penurunan angka kematian, dan profil keamanan yang lebih baik menjadikan fondaparinux sebagai agen antikoagulan yang sederhana dan efektif. Hasil keseluruhan dari uji coba OASIS 6 menunjukkan pada pasien dengan STEMI, fondaparinux secara signifikan mengurangi kematian dan infark ulang dibandingkan *Unfractioned Heparin (*UFH)/plasebo pada 30 hari. Ada kecenderungan tingkat perdarahan yang lebih rendah dengan penggunaan fondaparinux pada STEMI. Fondaparinux dapat disimpulkan memiliki tingkat kematian, infark miokard, dan perdarahan yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan *Unfractioned Heparin* (UFH)/placebo (Khan et al., 2022).

Di masa lalu, heparin tak terfraksinasi (*Unfractioned Heparin*/ UFH) merupakan antikoagulan parenteral yang paling umum digunakan. Namun, dibandingkan dengan antikoagulan lain, UFH memiliki dosis-respons yang bervariasi dan jangka waktu terapeutik yang kecil, sehingga memerlukan pemantauan sering dan dikaitkan dengan risiko efek samping yang lebih tinggi seperti trombositopenia yang diinduksi heparin (HIT), perdarahan, dan osteoporosis (Nicolas et al., 2023).

Fondaparinux bekerja sebagai penghambat faktor Xa selektif, yang meniru tempat pengikatan heparin ke AT-III (Zhang et al., 2019). Fondaparinux memiliki bioavalabilitas 100%. Jika dibandingkan dengan *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) seperti Enoxaparin dan UFH, natrium fondaparinux tidak berpengaruh pada aktivitas fibrinolitik atau waktu perdarahan pada dosis yang ditentukan, sehingga meningkatkan hemostasis dan profil risiko perdarahan yang rendah. Fondaparinux tidak mengikat atau berinteraksi dengan protein plasma atau elemen seluler lain seperti trombosit atau faktor trombosit 4, dengan demikian, tidak seperti Enoxaparin dan UFH, Fondaparinux tidak menyebabkan trombositopenia yang diinduksi heparin (HIT) (Khan *et al.*, 2022). Pada penelitian (Hapsari & Kusharwanti, 2014) penggunaan antikoagulan fondaparinux dinilai lebih aman dibandingkan enoxaparin pada pasien NSTEMI. Keamanan dilihat dari jumlah pasien yang tidak mengalami pendarahan minor, pada kelompok fondaparinux sebanyak 49 pasien (81,7%), sedangkan pada kelompok enoxaparin sebanyak 39 pasien (65%).

SIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diambil pada penelitian ini adalah bahwa antikoagulan oral (warfarin) dengan dosis 2-4 mg/ hari banyak digunakan pada pasien SNH dan penggunaan antikoagulan parenteral (fondaparinux) dengan dosis 1x2,5 mg banyak digunakan pada pasien STEMI dan NSTEMI. Selanjutnya dapat dilakukan penelitian mengenai ketepatan pendosisan dan efektivitas terapi yang dihasilkan

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan pada semua pihak yang berperan dalam penelitian ini, RSUD Dr. Gunawan Mangunkusumo, serta seluruh dosen dan staf Program Studi Farmasi, Universitas Ngudi Waluyo.

DAFTAR PUSTAKA

Andreica, I., & Grissinger, M. (2015). Oral Anticoagulants: A Review of Common Errors and Risk Reduction Strategies. *Pennsylvania Patient Safety Authority*. https://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/documents/201506_54.pdf

Ariyanti, R., & Besral, B. (2019). Dyslipidemia Associated with Hypertension Increases the Risks for Coronary Heart Disease: A Case-Control Study in Harapan Kita Hospital, National Cardiovascular Center, Jakarta. *Journal of Lipids*, *2019*, 2517013. https://doi.org/10.1155/2019/2517013

Chao, T. F., Joung, B., Takahashi, Y., Lim, T. W., Choi, E. K., Chan, Y. H., Guo, Y., Sriratanasathavorn, C., Oh, S., Okumura, K., & Lip, G. Y. H. (2021). 2021 Focused Update Consensus Guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Executive Summary *. *Thrombosis and Haemostasis*, *122*(1), 20–47. https://doi.org/10.1055/S-0041-1739411

Connelly, P. J., Currie, G., & Delles, C. (2022). Sex Differences in the Prevalence, Outcomes and Management of Hypertension. *Current Hypertension Reports*, *24*(6), 185. https://doi.org/10.1007/S11906-022-01183-8

Hajhosseiny, R., Matthews, G., Rhythm, G. L.-H., & 2015, undefined. (n.d.). Metabolic syndrome, atrial fibrillation, and stroke: Tackling an emerging epidemic. *Elsevier*. Retrieved December 26, 2023, from https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527115008127

Hapsari, D. C., & Kusharwanti, W. (2014). Efektivitas dan Keamanan Antikoagulan pada Sindroma Koroner Akut Tanpa Elevasi Segmen ST. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, *4*(2), 111–116. https://doi.org/10.22146/JMPF.275

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2019). *Laporan Riskesdas 2018 Nasional*.

Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H. R., Bravata, D. M., Chimowitz, M. I., Ezekowitz, M. D., Fang, M. C., Fisher, M., Furie, K. L., Heck, D. V., Johnston, S. C., Kasner, S. E., Kittner, S. J., Mitchell, P. H., Rich, M. W., Richardson, D., Schwamm, L. H., & Wilson, J. A. (2014). Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *45*(7), 2160–2236. https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024

Khan, M. Y., Ponde, C. K., Kumar, V., & Gaurav, K. (2022). Fondaparinux: A cornerstone drug in acute coronary syndromes. *World Journal of Cardiology*, *14*(1), 40–53. https://doi.org/10.4330/WJC.V14.I1.40

Lehto, M., Niiranen, J., Korhonen, P., Mehtälä, J., Khanfir, H., Hoti, F., Lassila, R., & Raatikainen, P. (2017). Quality of warfarin therapy and risk of stroke, bleeding, and mortality among patients with atrial fibrillation: results from the nationwide FinWAF registry. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *26*(6), 657–665. https://doi.org/10.1002/PDS.4194

Lu, Z., Aribas, E., Geurts, S., Roeters Van Lennep, J. E., Ikram, M. A., Bos, M. M., De Groot, N. M. S., & Kavousi, M. (2022). Association between sex-specific risk factors and risk of new-onset atrial fibrillation among women. *JAMA Network Open*, *5*(9), e2229716–e2229716. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.29716

Nicolas, D., Nicolas, S., Hodgens, A., & Reed, M. (2023). Heparin-Induced Thrombocytopenia. *StatPearls*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482330/

Partow-Navid, R., Prasitlumkum, N., Mukherjee, A., Varadarajan, P., & Pai, R. G. (2021). Management of ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) in Different Settings. *The International Journal of Angiology : Official Publication of the International College of Angiology, Inc*, *30*(1), 67. https://doi.org/10.1055/S-0041-1723944

PERKI. (2019). *Pedoman Tata Laksana Fibrilasi Atrium Non Valvular*. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia. www.transmedicalinstitute.com

Pharmaceutical Service Program Ministry Health of Malaysia. (2020). *Anticoagulantion MTAC (AC-MTAC) Protocol 2nd Edition (2020)*. www.pharmacy.gov.my

Rahmah, R. A., Novrianti, I., & Syuhada, S. (2022). Gambaran penggunaan antikoagulan pada pasien ST-Elevatıon Myocardıal Infarctıon (STEMI). *Journal Borneo*, *2*(1), 1–7. https://doi.org/10.57174/JBORN.V2I1.15

Singh, J. N., Nguyen, T., Kerndt, C. C., & Dhamoon, A. S. (2023). Physiology, Blood Pressure Age Related Changes. *StatPearls*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537297/

Sylvester, K. W., Ting, C., Lewin, A., Collins, P., Fanikos, J., Goldhaber, S. Z., & Connors, J. M. (2018). Expanding anticoagulation management services to include direct oral anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *45*(2), 274–280. https://doi.org/10.1007/S11239-017-1602-1

University of New Mexico Hospital harmacy & Therapeutics Committee. (2020). *Warfarin Dosing Guideline*.

WHO. (2020). *The top 10 cause of death*. Https://Www.Who.Int/News-Room/Fact-Sheets/Detail/the-Top-10-Causes-of-Death.

Zhang, Y., Zhang, M., Tan, L., Pan, N., & Zhang, L. (2019). The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, *163*, 41–53. https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2019.02.004