

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Fibrilasi Atrium: Pengertian, Patogenesis, Klasifikasi, Kriteria Diagnosis, dan Komplikasi.

Fibrilasi atrium didefinisikan sebagai irama jantung yang tidak beraturan dan kecepatan denyut atrium yang sangat cepat (sekitar 350—600 *beat per minute* [bpm]).¹⁵ Gelombang P pada FA tidak terbentuk secara konsisten dan akibat impuls yang sangat banyak gelombang P yang terlihat pada hasil EKG hanyalah sekumpulan gelombang getar yang diikuti dengan beberapa gelombang QRS dan gelombang T.^{3,15}



Gambar 2.1 Gelombang EKG pada fibrilasi atrium¹⁵

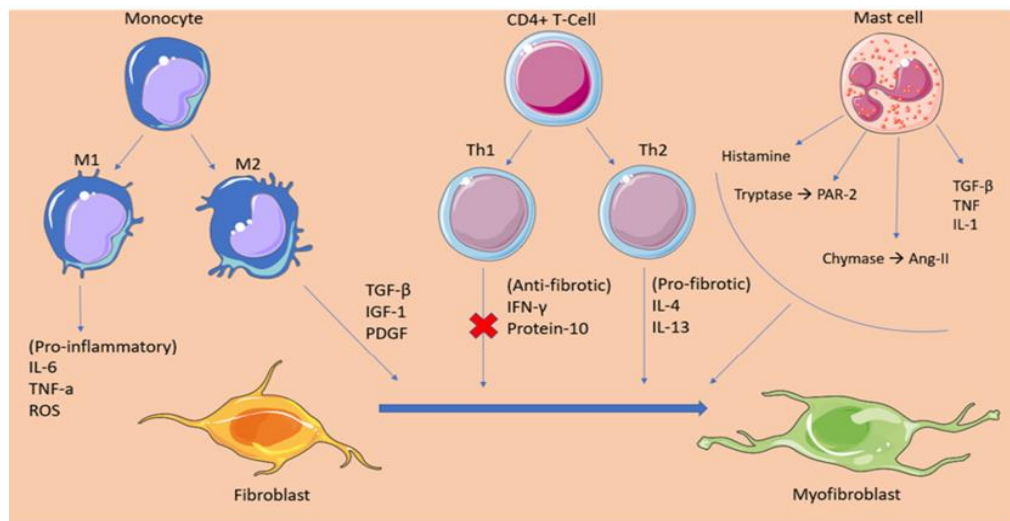
Impuls yang sangat banyak mengakibatkan permasalahan pada nodus AV dalam fase refraktori, yang mengakibatkan depolarisasi ventrikel yang ireguler.¹⁵ Kecepatan kontraksi ventrikel pada FA yang tidak diobati berkisar di antara 140 hingga 160 bpm.¹⁵

Patogenesis terjadinya FA sangat berhubungan dengan penuaan, selain itu beberapa faktor lain, seperti hipertensi, obesitas, diabetes

melitus, dan faktor genetik berperan juga akan kejadian FA.⁴ Para peneliti telah mempelajari beberapa mekanisme terkait, salah satu mekanisme yang dianggap paling berpengaruh adalah fibrosis dari otot-otot jantung.⁴ Fibrosis pada jantung mengacu pada peningkatan deposisi protein *extracellular matrix* (ECM) pada rongga interstisial dari jaringan miokard.⁴ Proses fibrosis berperan sebagai jaringan pengganti dari sel miokard yang mengalami nekrosis, namun proses fibrosis ini juga dapat terjadi secara berlebihan, bahkan tanpa melibatkan perbaikan jaringan.⁴ Proses fibrosis dimulai akibat penyakit yang menyerang jantung atau karena beban berlebih pada fungsi jantung. Hal tersebut dapat mengaktivasi fibroblast, baik melalui mekanisme neurohormonal, maupun *profibrotic stimulus*.⁴ *Transforming Growth Factor* β (TGF β) dapat diproduksi dan mengaktivasi *Suppressor of Mothers against Decapentaplegic – pathway* (SMAD-P) yang mengakibatkan transkripsi gen miofibroblas untuk menghasilkan ECM.⁴ Hormon seperti Angiotensin II dan endothelin 1 yang bersirkulasi juga dapat meningkatkan transkripsi fibroblas.⁴ Tekanan berlebih ke jantung dapat meningkatkan regangan pada sel-sel fibroblas yang menyebabkan sel ini menghasilkan matriks yang lebih kuat dan kaku.⁴

Sel imun juga berperan dalam proses fibrosis ini. Monosit yang bersirkulasi akan menginfiltrasi miokardium yang mengalami kerusakan dan berubah menjadi makrofag. Makrofag dari hasil

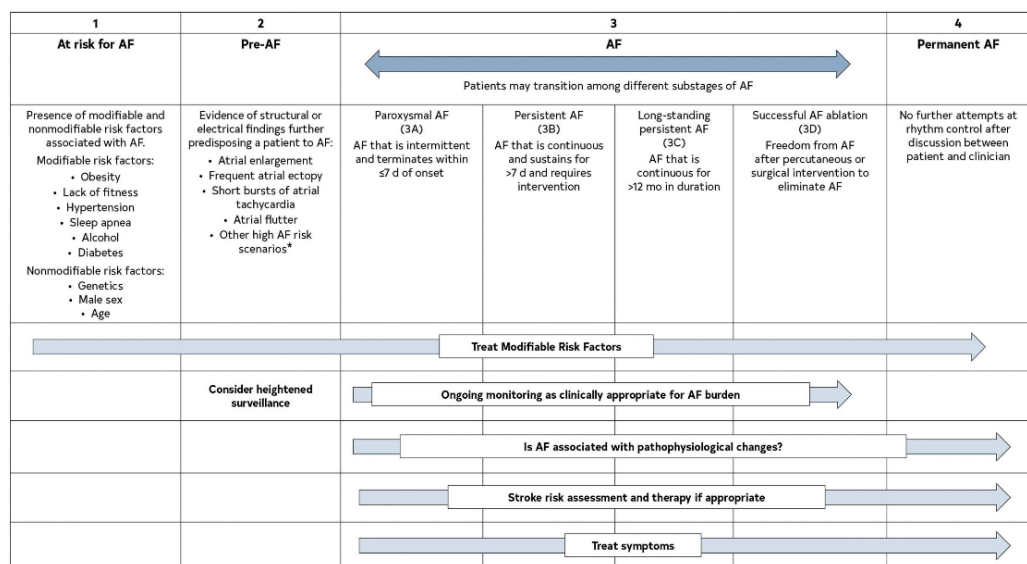
diferensiasi akan merilis mediator inflamasi, mediator pro-fibrosis (interleukin-10 [IL-10], TGF β , *insulin-like growth factor -1* [IGF-1]), dan *Platelet-derived growth factor* (PDGF), dan protease untuk membantu *remodelling*.⁴ Sel T juga berperan pada proses fibrosis yaitu dengan berdiferensiasi menjadi CD4⁺ T helper 1 dan 2 (Th1 dan Th2).⁴ Setelah berdiferensiasi menjadi Th1, sel ini akan menghasilkan interferon γ (IFN γ) dan protein-10 yang bersifat anti-fibrosis. Pada kondisi kerusakan yang berkelanjutan, sejumlah sel Th1 akan tergantikan jumlahnya dengan Th2 yang memiliki sifat pro-fibrosis karena menghasilkan interleukin 4 dan 3 (IL 4 dan IL 3) yang menstimulus perilsan kolagen serta rekrutmen monosit.⁴ Sel mast juga berperan pada proses fibrosis ini. Pada kondisi jantung iskemik dan volume berlebih, sel mast akan bermultiplikasi dan merilis granulnya yang berisi mediator inflamasi dan pro-fibrosis (TGF- β 1, TNF, IL-1).⁴ Sel mast juga menghasilkan tryptase dan chymase yang dimana chymase akan menginduksi pembentukan angiotensin II dan tryptase akan menstimulus *protease activated receptor-2* (PAR-2) di fibroblas yang akan meningkatkan diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas.⁴ Mediator terakhir yang dihasilkan sel mast adalah histamin. Histamin berperan dalam menginduksi apoptosis dan fibrosis dari miokard. Sel mast sebagai pencetus masih dipertanyakan karena sel ini menghasilkan mediator anti-inflamasi dan anti-fibrosis.⁴



Gambar 2.2 Mediator yang mencetuskan reaksi fibrosis⁴

Gap junction yang berada di kardiomiosit akan mengalami kelainan akibat ECM yang terakumulasi di interstisial miokard. Konduksi dari impuls yang dihantarkan menjadi tidak beraturan, melambat, dan terjadinya blok konduksi yang bersifat *unidirectional*.⁴ Miofibroblas yang mengalami kelainan juga akan membuat saluran tambahan dengan kardiomiosit yang mengubah sifat elektrofisiologis dari kardiomiosit sehingga terjadilah *focal firing* dan *re-entrant circuits* yang membuat impuls elektrik pada kardiomiosit terjadi secara terus menerus.⁴ Jantung memerlukan *re-entrant circuit* yang banyak serta pembesaran jaringan atrium untuk menjaga FA agar tetap terjadi.¹⁵ Pasien FA biasanya memiliki atrium yang membesar, baik sisi kiri, maupun kanan.⁴ Penyakit yang menyebabkan pembesaran atrium adalah gagal jantung, hipertensi, penyakit jantung koroner, dan penyakit paru.¹⁵

Klasifikasi FA yang dahulu menggolongkan FA berdasarkan durasi aritmia, namun hal ini dianggap tidak sesuai karena setelah didiagnosis pasien akan diberikan intervensi pengobatan saja.² Penelitian terbaru menyebutkan bahwa FA pada saat ini digolongkan berdasarkan tingkatan dari progresivitas penyakit FA.^{2,3,10} Perbedaan tingkatan ini memudahkan dokter dalam menilai dalam penanganan preventif, penanganan faktor risiko, dan waktu untuk skrining tertentu sesuai dengan tingkatan keparahannya.²



Gambar 2.3 Progresivitas dari tingkatan FA²

Fibrilasi Atrium juga dapat diklasifikasikan berdasarkan sifat dan laju respon ventrikel.³ Klasifikasi sifat pada FA berupa *Lone* FA (tanpa penyakit penyerta), non valvular/valvular, dan FA sekunder (FA yang terjadi karena penyakit jantung atau organ lain).³ Istilah-istilah ini sudah tidak digunakan oleh *European Society of Cardiology* (ESC).¹⁰ Klasifikasi berdasarkan laju respon ventrikel terdiri dari FA dengan

respon ventrikel cepat (FA RVR) yang memiliki laju ventrikel $>100\text{x}/\text{menit}$, FA dengan respon ventrikel normal (FA NVR) yang memiliki laju $60\text{—}100\text{x}/\text{menit}$, dan FA respon ventrikel lambat (FA SVR) dengan laju $<60\text{x}/\text{menit}$.³

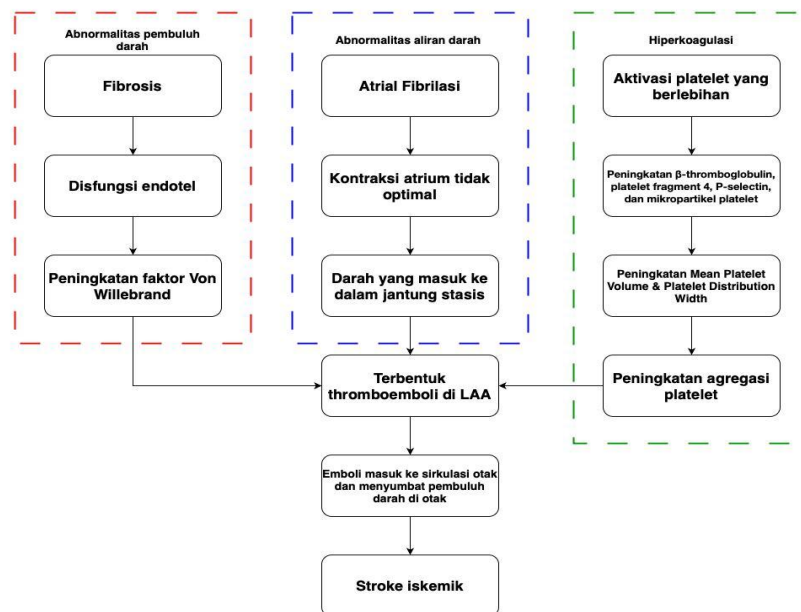
Diagnosis pasien FA memerlukan beberapa komponen yang perlu kita nilai. Keluhan dari hasil anamnesis dengan pasien dapat berupa jantung berdebar, sesak nafas, kelelahan, nyeri dada, pusing, atau bahkan penurunan kesadaran.¹⁰ Keluhan palpitasi dapat ditanyakan dari durasi dan rekurensi untuk menilai tingkatan FA serta dapat ditanyakan juga penyakit penyerta yang mungkin menjadi penyebab FA.³ Pemeriksaan fisik juga perlu dinilai, seperti tanda-tanda vital (TTV) dan *head to toe* yang dimulai dari kepala dan leher, paru, jantung, abdomen, dan ekstremitas.³ Pemeriksaan lain yang harus dilakukan adalah pemeriksaan EKG. Hasil dari EKG 12-lead berupa gelombang P yang tidak dapat dibedakan dengan interval RR ireguler.¹⁰ Pemeriksaan tambahan yang dapat dilakukan oleh pelayanan kesehatan sekunder berupa pemeriksaan laboratorium untuk melihat fungsi ginjal, hati, dan elektrolit serta ekokardiografi transtorakal untuk melihat dimensi jantung dan kelainan katup.³

Fibrilasi atrium dengan kecepatan ventrikel yang kurang dari 100 dapat bersifat asimtomatik.¹⁵ Kontraksi ventrikel lebih dari 100 dapat mengakibatkan gangguan pada *cardiac output*-nya yang dapat mengakibatkan takikardi, hipotensi, dan kongesti pulmonal.¹⁵

Komplikasi yang perlu diperhatikan lainnya pada pasien FA adalah penyakit stroke yang diakibatkan emboli yang terbentuk di jantung.¹⁵

Mekanisme terjadinya thrombogenesis pada pasien FA masih belum dipahami secara pasti, akan tetapi gambaran yang paling tepat menjelaskan bagaimana terjadinya kejadian ini adalah melalui *virchow's triad*.¹⁶ *Virchow's triad* terdiri atas abnormalitas pada pembuluh darah, abnormalitas pada aliran darah, dan hiperkoagulasi akibat abnormalitas dari hemostasis.¹⁶ Proses fibrosis karena kerusakan jaringan dapat mengakibatkan disfungsi endotel yang ditandai dengan peningkatan kadar faktor *Von Williebrand* (faktor ini berperan dalam proses pembekuan darah).¹⁶ Aliran darah pada pasien FA mengalami kelainan dikarenakan kontraksi atrium yang tidak optimal sehingga darah yang masuk ke dalam jantung mengalami stasis yang meningkatkan risiko pembentukan thromboemboli pada *left atrial appendage* (LAA).¹⁶ Komponen terakhir pada *Virchow's triad* adalah gangguan pada platelet dan koagulasi. Aktivasi platelet yang berlebih dapat terlihat dari peningkatan β -thromboglobulin, *platelet fragment 4*, P-selectin, dan mikropartikel platelet.¹⁶ Peningkatan pada *Mean platelet volume* (MPV) dan *platelet distribution width* (PDW) dapat meningkatkan proses agregasi, terutama pada pasien yang sebelumnya telah mengalami infark miokardium atau *transient ischemic attack* (TIA).¹⁶ Beberapa penelitian juga menemukan bahwa pada pasien FA terjadi peningkatan faktor Von Williebrand dan D-dimer, serta beberapa

penanda koagulasi lainnya, seperti fibrinogen, kompleks thrombin-antithrombin, *prothrombin fragments 1 + 2* , *plasminogen activator inhibitor-1*, dan antithrombin III.¹⁶



Gambar 2.4 Patogenesis dari Tromboemboli di FA¹⁶

Tromboemboli akan terbentuk di LAA akibat tiga faktor tersebut. Kecepatan aliran darah jantung sangat tinggi sehingga tromboemboli yang sebelumnya telah terbentuk dapat terdorong masuk ke sirkulasi tubuh.¹⁶ Tromboemboli yang bersirkulasi dapat berakhir pada pembuluh darah otak, yang jika menyumbat, komplikasi stroke iskemik dapat terjadi.^{15,16}

2.1.2 Istilah FA *valvular* dan *non-valvular*

Fibrilasi atrium dan penyakit katup/*valvular heart disease* (VHD) dapat terjadi secara bersamaan.¹⁷ Pasien FA sebelumnya dikategorikan menjadi pasien FA *valvular* dan FA *nonvalvular*.¹⁷ *American College of Chest Physicians guideline* mengusulkan pada tahun 2008 bahwa FA *valvular* meliputi penyakit stenosis mitral dan katup jantung buatan dan menurut *American Heart Association* (AHA) FA *nonvalvular* meliputi seseorang tanpa penyakit katup akibat rematik dan katup buatan.¹⁸

European Heart Rhythm Association (EHRA) menyatakan bahwa istilah '*valvular* FA' itu sudah tidak layak digunakan dan mereka membuat usulan bahwa pasien FA dengan kelainan katup harus dibedakan berdasarkan apakah mereka membutuhkan oral antikoagulan atau tidak.¹⁹ *European Heart Rhythm Association* akhirnya mengkategorikan tipe FA dengan kelainan katup berdasarkan *Evaluated, Heartvalves, Rheumatic, or Artificial* (EHRA) yaitu: ¹⁹

1. Tipe 1 EHRA VHD mengacu pada pasien FA beserta VHD dengan mitral stenosis (akibat rematik) atau adanya katup buatan. Tipe ini membutuhkan antagonis vitamin K (VKA).
2. Tipe 2 EHRA VHD mengacu pada pasien FA beserta VHD dengan jenis kelainan katup lainnya tanpa meliputi kelainan di EHRA tipe 1. Tipe ini membutuhkan VKA serta NOAC

Fibrilasi atrium *nonvalvular/non-valvular atrial fibrillation* (NVAF) hingga saat ini masih belum berubah akan pengertiannya, yaitu penyakit FA tanpa adanya kelainan katup jantung.^{3,10} Istilah NVAF sudah digunakan sejak tahun 1970.²⁰ Istilah ini digunakan untuk pasien tanpa kelainan stenosis mitral berat.²⁰

Istilah *Valvular* maupun *non-valvular* sudah tidak digunakan sekarang.² *American Heart Association* sebelumnya mengusulkan bahwa FA *non-valvular* adalah kondisi ketika pasien FA tidak memiliki kelainan katup rematik atau mitral stenosis, tetapi klasifikasi ini dianggap membingungkan karena kelainan katup selain keduanya akan tetap disebut sebagai *non-valvular*.^{2,18} Istilah yang saat ini digunakan adalah FA dengan VHD, sehingga pasien FA dengan semua jenis kelainan katup tetap akan disebut sebagai FA dengan VHD.^{2,10} Hal ini bertujuan untuk kepentingan pengobatan dikarenakan risiko tromboemboli pada VHD jauh lebih tinggi serta memperjelas diagnosis kerja.^{2,17}

2.1.3 Tatalaksana pada Pasien FA

European Society of Cardiology (ESC) menyebutkan bahwa penanganan pasien FA dapat mengikuti langkah ABC, yaitu A sebagai *Anticoagulation/avoid stroke*, B sebagai *Better symptom management*, dan C sebagai *Cardiovascular and Comorbidity Optimization*.¹⁰

Poin A (*Anticoagulant/Avoid stroke*) akan membahas mengenai pencegahan stroke dengan menggunakan terapi antikoagulan.¹⁰ Pertimbangan dari seseorang membutuhkan terapi antikoagulan dilihat dari skor CHA₂DS₂-VASc (*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65--74 years, Sex category [female]*), jika skor lebih dari 0 pada pria dan lebih dari 1 pada wanita, pasien memerlukan terapi antikoagulan.¹⁰

Fibrilasi atrium yang sudah berlangsung selama lebih dari 48 jam memiliki kemungkinan untuk terjadinya trombus pada atrium.¹⁵ Obat antikoagulan diberikan setidaknya selama tiga minggu.¹⁵ Ekokardiogram transesofageal dilakukan untuk melihat keberadaan trombus.¹⁵ Intensitas pemberian antikoagulan perlu seimbang antara pencegahan stroke iskemik dengan komplikasi pendarahan.² Intensitas dari pemberian terapi antikoagulan sebaiknya diberikan seminimal mungkin, namun perlu mencapai INR yang diinginkan.¹⁶ *Internationalized normal ratio* didapat dengan cara menghitung *prothrombin time ratio* yang dipangkatkan dengan *international sensitivity index* (ISI).²¹ Nilai INR digunakan untuk memonitor terapi vitamin K antagonis, seperti warfarin.²¹

Jenis-jenis obat yang bekerja dalam pencegahan pembentukan trombus, diantaranya: ¹⁰

1. Antikoagulan Vitamin K antagonis seperti warfarin yang mampu menurunkan risiko stroke hingga 64% dan kematian sekitar 26%. Obat ini relatif cocok untuk digunakan pada banyak pasien
2. Antikoagulan non-vitamin K antagonis, seperti apixaban, dabigatran, edoxaban, dan rivoxaban dianggap memiliki efek yang lebih baik dalam menurunkan risiko mortalitas dibanding warfarin, yaitu sekitar 36%.

Poin B membahas mengenai pengendalian gejala, dan ini merupakan salah satu tahapan yang penting. Untuk mengendalikan gejala, terdapat dua prinsip utama, yaitu *Rate Control* dan *Rhythm Control*.¹⁰ *Rate Control* mengacu pada pengendalian laju jantung.¹⁰ Target dari laju jantung di pasien FA harus berkisaran di <80 bpm pada saat istirahat dan <110 bpm pada saat olahraga sedang.¹⁰ Jenis obat yang dapat digunakan berupa *beta-blockers* (pilihan utama), digoxin, diltiazem, dan verapamil.¹⁰ Amiodaron dapat menjadi pertimbangan jika obat-obat tersebut tidak mampu menurunkan laju jantung.¹⁰ pilihan terakhir jika pengobatan menggunakan obat sudah tidak efektif adalah ablasi nodus AV dan implantasi *pacemaker*.¹⁰

Rhythm control (RCTs) mengacu pada pengembalian irama sinus yang melibatkan obat antiaritmia, kardioversi, hingga ablasi kateter. Indikasi untuk seseorang dilakukan RCTs adalah pasien dengan aktivitas sehari-hari yang terganggu serta pasien FA simptomatik.¹⁰ Obat

yang sering digunakan adalah propafenon, amiodaron, ibutilide, vernakalant, dan flecainide.¹⁰ Penanganan menggunakan obat memiliki efek samping yang jauh lebih berbahaya, bahkan kematian, jika digunakan pada jangka waktu yang lama.¹⁵ Ablasi kateter merupakan penanganan paling ampuh dalam mencegah terjadinya rekurensi FA.¹⁰ Pilihan terapi ini hanya digunakan pada pasien FA paroksismal dan persisten dengan terapi menggunakan obat yang gagal.¹⁰

Poin C akan membahas cara untuk mencegah progresivitas dari penyakit FA yaitu dengan memperbaiki gaya hidup dan mengatasi penyakit penyerta.¹⁰ Intervensi gaya hidup mementingkan akan tiga hal, yaitu penurunan berat badan, pengonsumsian alkohol dan kafein, serta peningkatan aktivitas fisik.¹⁰ Penurunan berat badan sangat berkaitan dengan penurunan kejadian tromboemboli.¹⁰ Pasien yang telah menurunkan badan dapat juga mengakibatkan penurunan tekanan darah, dislipidemia, dan pencegahan munculnya diabetes melitus tipe 2.¹⁰ Seseorang yang obesitas dapat mengalami rekurensi FA, meskipun sudah menjalani tindakan ablasi kateter.¹⁰

Konsumsi alkohol secara berlebih dapat menjadi faktor risiko dari terjadinya pendarahan pada saat terapi antikoagulasi.¹⁰ Alkohol juga dapat mengganggu metabolisme obat akibat kerusakan organ lain.¹⁰ Penelitian menemukan bahwa pasien FA yang berhenti mengonsumsi alkohol mengalami penurunan pada rekurensinya FA.¹⁰ Konsumsi

kafein dicurigai dapat mengakibatkan terjadinya FA yang tidak diinginkan.¹⁰

Aktivitas fisik yang disarankan pada pasien FA adalah olahraga dengan intensitas yang sedang dan perlu menjaga konsistensi aktivitas ini agar tidak terjadi rekurensi.¹⁰ Hal lain yang perlu diperhatikan juga bahwa olahraga dengan intensitas yang tinggi dalam jangka lama (seperti lari maraton) dapat mengganggu irama jantung.¹⁰ Penyakit komorbid seperti hipertensi, gagal jantung, penyakit jantung koroner, serta DM perlu ditangani sesuai dengan indikasi dimana tindakan skrining untuk mendeteksi dan tatalaksana FA serta penyakitnya perlu sesuai agar tidak terjadinya kegagalan terapeutik atau komplikasi.^{3,10}

2.1.4 Nilai INR (*International normalized ratio*) pada pasien FA

International normalized ratio merupakan salah satu tes yang dilakukan untuk melihat risiko pendarahan ataupun status koagulasi dari seorang pasien.¹² Seseorang yang sedang mengonsumsi antikoagulan oral diperlukan pengecekan INR untuk mengatur dosis yang tepat pada saat terapi karena dosis pada tiap pasien saling berbeda satu sama lain.¹² Pemantauan INR dilakukan setiap bulan (4—6 minggu) pada pasien yang stabil dan pada pasien tidak stabil, pemeriksaan dilakukan dengan interval yang lebih pendek.^{21,22}

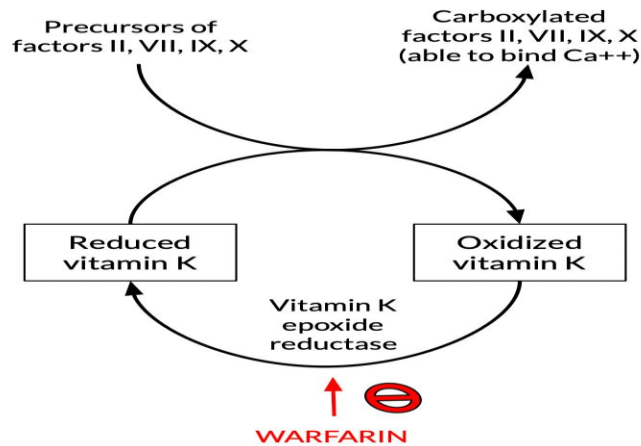
Institut Standar Klinis dan Laboratorium menyebutkan bahwa darah yang diambil untuk spesimen tes INR/*prothrombin time* (PT) harus diambil dari darah vena yang harus disimpan di tabung yang terdapat tutup berwarna biru (berisi sodium sitrat 3,2%).¹² Tabung tersebut harus terisi setidaknya 90% dari volume totalnya dan tabung yang sudah berisi darah perlu dibalik beberapa kali dengan halus dan secepat mungkin.¹² Waktu pengambilan spesimen hingga ke pengetesan tidak boleh melebihi 24 jam.¹²

Hasil INR didapatkan dari hasil waktu PT pasien yang dibagi dengan waktu protrombin kontrol, berkisar di antara 10—14 detik (INR = PT pasien : PT kontrol).²¹ *Prothrombin Time* diukur di plasma dengan melihat konsentrasi kalsium dan tromboplastin yang teraktivasi lewat *extrinsic pathway*.¹² Nilai INR dari seseorang yang tidak mengonsumsi antikoagulan biasanya berkisar di 1.0.¹² Nilai INR pada seseorang yang memiliki FA dan sedang mengonsumsi vitamin K antagonis harus terjaga di 2.0 –3.0.³ Kestabilan nilai INR perlu diperhatikan untuk melihat apakah terapi efektif atau tidak.³

2.1.5 Warfarin sebagai obat antikoagulan pada pasien FA

Salah satu obat yang paling sering digunakan oleh terapi FA adalah warfarin. Warfarin adalah obat antikoagulan vitamin K antagonis (VKA) oral yang digunakan dalam jangka waktu yang lama.¹⁵ *Mechanism of action* (MOA) dari obat ini dimulai dengan cara

berikatan dengan enzim vitamin K epoksida reduktase yang digunakan oleh metabolisme vitamin K.



Gambar 2.5 MOA dari Warfarin¹⁵

Vitamin K yang sudah direduksi akan menginduksi karboksilasi dari asam glutamat yang terdapat di faktor koagulasi II, VII, IX, dan X.¹⁵ Proses karboksilasi ini penting untuk mengikat kalsium agar mereka berubah menjadi bentuk aktif dan berpartisipasi di proses koagulasi.¹⁵ Warfarin memiliki onset sekitar 2—7 hari setelah pengonsumsiannya dan memiliki waktu paruh obat sekitar 37 jam.¹⁵ Untuk memonitor penggunaan warfarin, INR digunakan untuk melihat waktu koagulasi darah. Terdapat dua target *range* untuk intensitas pengobatan warfarin, yaitu pada kondisi peningkatan risiko trombosis akibat kondisi patologis seperti kelainan katup dan pada pasien dengan kelainan lainnya seperti fibrilasi atrium, sehingga target *range* INR untuk risiko tinggi trombosis berkisar di antara 2.5—3.5 dan pada kondisi lainnya berkisar di antara 2.0—3.0.¹⁵ Penggunaan jangka

panjang memerlukan peningkatan *Prothrombin time* (PT) yang sesuai dengan kebutuhan terapeutik, minimal dengan penurunan 25% dari hasil PT sebelumnya.²³

Warfarin masih sering digunakan hingga saat ini, walaupun kelas obat antikoagulan baru yang bernama *non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs)* dianggap jauh lebih efektif. Warfarin tetap menjadi pilihan utama dikarenakan harga yang murah serta kontraindikasi yang terdapat di obat ini jauh lebih sedikit jika dibandingkan dengan NOACs.¹ Penggunaan warfarin pada pasien FA memerlukan dosis yang diatur sedemikian rupa agar dapat menurunkan kejadian stroke hingga 60%, jika dibandingkan dengan terapi antiplatelet yang hanya menurunkan hingga 40% saja.¹

Banyak faktor yang memengaruhi efek antikoagulan dari warfarin, seperti penyakit hepar dan gagal jantung yang akan membuat dosis yang digunakan diturunkan, konsumsi makanan kaya akan vitamin K (seperti sayuran) memerlukan peningkatan dosis.¹⁵ Beberapa obat juga memengaruhi efek antikoagulan dari warfarin.¹⁵

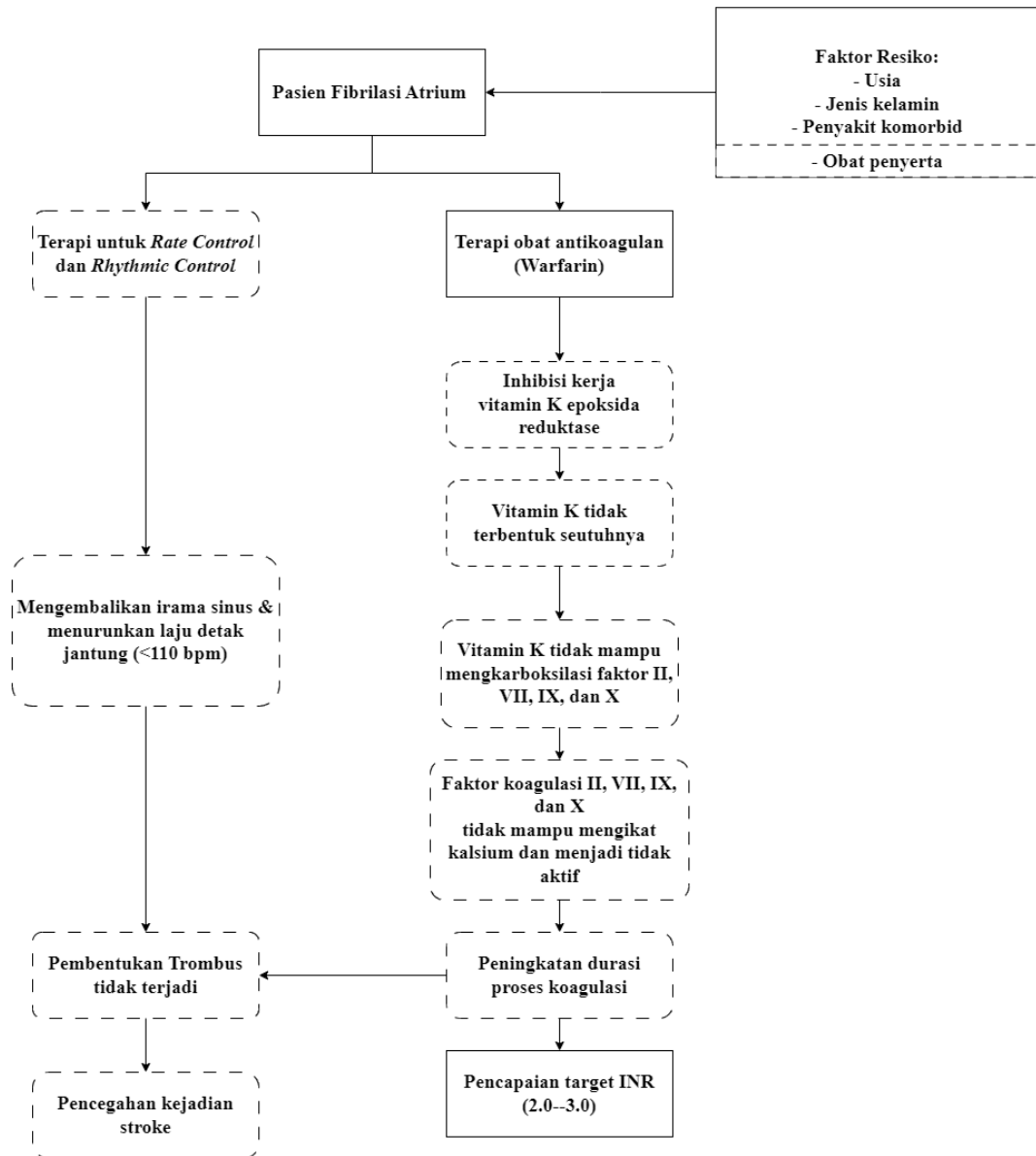
Tabel 2.1 Obat yang memengaruhi efek antikoagulan warfarin ¹⁵

Obat yang menurunkan efek antikoagulasi	Obat yang meningkatkan efek antikoagulasi
Obat yang menginduksi enzim hepar	Obat yang menghambat enzim hepar
- Barbiturat	- Amiodarone
- Rifampin	- Sefalosporin
- Karbamazepin	- Gimetidine
- Nafcilin	- Eritromisin
Obat yang menyebabkan malabsorpsi warfarin	- Isoniazid
- Cholestyramine	- Ketoconazole
- Sukralfat	- Metronidazole
	- Propafenone
	- Trimetoprim-sulfamethoxazole
	Obat yang mampu melepaskan warfarin dari perlekatan protein
	- Allopurinol
	- Gemfibrozil
	- Phenytoin
	Obat yang memengaruhi produksi vitamin K oleh flora usus
	- Ciprofloxacin
	- Piperacilin

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Universitas Umeå di Swedia, salah satu faktor yang membuat target INR tidak tercapai adalah konsumsi alkohol.²⁴ Hasil TTR dari 28.011 pasien FA di Swedia memiliki rata-rata 68,3% dengan jumlah pasien yang memiliki TTR <60% berasal dari pengguna alkohol.²⁴ Penggunaan alkohol meningkatkan kemungkinan TTR <60% hingga tiga kali lipat.²⁴ Penelitian di universitas Addis Ababa di Ethiopia juga menyimpulkan bahwa terdapat beberapa faktor yang memengaruhi pengobatan menggunakan warfarin.¹⁴ Faktor yang dianggap paling berpengaruh pada tidak tercapainya target TTR adalah komorbiditas (gagal jantung), disfungsi ginjal, pengonsumsi dua obat bersamaan, dan faktor sosiodemografis pasien yang kebanyakan meliputi perempuan serta

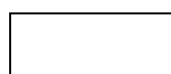
individu dengan tingkat pendidikan yang rendah.¹⁴ Faktor lain seperti kepatuhan seorang pasien dalam mengonsumsi obat dan dokter yang rutin mengawasi serta mengatur dosis agar lebih optimal berpengaruh juga ke efektifitas dari penggunaan warfarin.¹

2.2 Kerangka Pemikiran

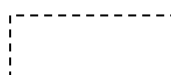


Gambar 2.6 Diagram Kerangka Pemikiran Penelitian^{3,10,15}

Keterangan



= Variabel diteliti



= Variabel tidak diteliti