

21001003_Adieka Raditya_Akhir.docx

by rpiarsihan@gmail.com 1

Submission date: 18-Feb-2025 07:52AM (UTC+0200)

Submission ID: 2591778164

File name: 21001003_Adieka_Raditya_Akhir.docx (3.48M)

Word count: 11654

Character count: 72341

**GAMBARAN PENCAPAIAN TARGET INR PADA PASIEN
FIBRILASI ATRIUM YANG MENGGUNAKAN WARFARIN
DI RUMAH SAKIT HERMINA PASTEUR
PADA TAHUN 2021—2024**

Oleh

Adieka Raditya Putra Djatnika

210010033

Untuk memenuhi salah satu syarat ujian usulan Karya Tulis Ilmiah guna memperoleh
gelar Sarjana Program Studi Pendidikan Dokter



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS PASUNDAN
BANDUNG
2025**

LEMBAR PENGESAHAN

**GAMBARAN PENCAPAIAN TARGET INR PADA PASIEN
FIBRILASI ATRIUM YANG MENGGUNAKAN WARFARIN
DI RUMAH SAKIT HERMINA PASTEUR
PADA TAHUN 2021–2024**

Oleh

Adieka Raditya Putra Djatnika

210010033

USULAN KARYA TULIS ILMIAH

Untuk memenuhi salah satu syarat ujian usulan guna memperoleh gelar Sarjana

Program Studi Pendidikan Dokter

Ketua Tim Pembimbing

Anggota Tim Pembimbing

**dr. R.D. Robin Hendra Wibowo,
Sp.JP(K)**

dr. Muhammad Fadhil, M.Kes

PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, Karya Tulis Ilmiah ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik, baik di Universitas Pasundan maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing dan masukkan Tim Penguji.
3. Karya tulis ini tidak mengandung karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan normal yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Bandung, 13 Mei 2024
Yang membuat pernyataan,



Adieka Raditya Putra Djatnika
210010033

ABSTRAK

GAMBARAN PENCAPAIAN TARGET INR PADA PASIEN FIBRILASI ATRIUM YANG MENGGUNAKAN WARFARIN DI RUMAH SAKIT HERMINA PASTEUR PADA TAHUN 2021–2024

Latar Belakang : Fibrilasi atrium adalah salah satu penyakit aritmia yang paling umum, terjadi pada lebih dari 33,5 juta orang di dunia. Penyakit ini berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian tromboemboli. Warfarin sering digunakan sebagai terapi antikoagulan untuk mencegah kejadian tromboemboli, tetapi karena memiliki indeks terapeutik yang sempit, pemantauan ketat terhadap International Normalized Ratio (INR) sangat diperlukan. Penelitian ini bertujuan untuk menilai pencapaian target INR pada pasien fibrilasi atrium yang menerima terapi warfarin di RS Hermina Pasteur dari tahun 2021—2024.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional retrospektif yang menganalisis rekam medis pasien fibrilasi atrium yang menjalani terapi warfarin di RS Hermina Pasteur dari tahun 2021—2024. Data yang dikumpulkan mencakup usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dosis warfarin, dan hasil INR dari dua pemeriksaan pertama.

Hasil: Sebanyak 73 pasien memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Mayoritas pasien adalah perempuan (69,9%), dengan kelompok usia terbanyak 70–80 tahun (32,9%). Pada pemeriksaan INR pertama hasil yang didapat adalah 59 pasien (80,8%) memiliki INR di bawah target (subterapeutik: $<2,0$), 13 pasien (17,8%) mencapai target INR (terapeutik: $2,0-3,0$), dan 1 pasien (1,4%) memiliki INR melebihi target (supraterapeutik: $>3,0$). Sebaliknya, pada pemeriksaan INR kedua hasil yang didapat adalah 11 pasien (15,1%) mencapai target INR, 3 pasien (4,1%) memiliki INR yang melebihi target. Berbagai faktor, seperti usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dan dosis warfarin, memengaruhi pencapaian INR yang optimal.

Kesimpulan: Mayoritas pasien fibrilasi atrium yang menerima terapi warfarin di RS Hermina Pasteur tidak mencapai target INR yang optimal, sehingga menunjukkan bahwa terapi warfarin memerlukan pemantauan ketat dan penyesuaian dosis yang optimal untuk meningkatkan efektivitasnya.

Kata Kunci: fibrilasi atrium, warfarin, INR, antikoagulan, aritmia

ABSTRACT

The Description of Target INR Achievement in Atrial Fibrillation Patients Receiving Warfarin Therapy at Hermina Pasteur Hospital from 2021—2024

Background : Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias, affecting over 33.5 million people worldwide. It is associated with an increased risk of thromboembolic events. Warfarin is frequently used as an anticoagulant therapy to prevent thromboembolic events, but due to its narrow therapeutic index, careful monitoring of the International Normalized Ratio (INR) is necessary. This study aims to evaluate the achievement of target INR levels in atrial fibrillation patients receiving warfarin at Hermina Pasteur Hospital from 2021 to 2024.

Methods: This study was a retrospective observational descriptive. It analyzed the medical records of atrial fibrillation patients undergoing warfarin therapy at Hermina Pasteur Hospital from 2021 to 2024. The collected data included age, sex, comorbidities, dosage of warfarin, and INR results from the initial two examinations.

Results: A total of 73 patients met the inclusion and exclusion criteria. The majority of the patients were female (69.9%), aged between 70 and 80 years old (32.9%). The first INR examination showed that 59 (80.8%) of the patients had an INR below the target levels (subtherapeutic: <2.0), 13 (17.8%) reached the target levels (therapeutic: 2.0-3.0), and 1 (1.4%) exceeded the target levels (supratherapeutic: >3.0). In contrast, the second examination showed that 11 (15.1%) of the patients achieved the target levels and 3 (4.1%) exceeded the target levels. Various factors, including age, sex, comorbidity, and warfarin dosage, influenced INR achievement.

Conclusions: The majority of atrial fibrillation patients receiving warfarin therapy at Hermina Pasteur Hospital did not achieve the optimal target INR, demonstrating that warfarin therapy necessitates strict monitoring and optimal dosage to improve its effectivity.

Keywords: atrial fibrillation, warfarin, INR, anticoagulant, arrhythmia

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan ridhonya, penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah dengan judul “Gambaran Pencapaian Target INR pada Pasien Fibrilasi Atrium yang Menggunakan Warfarin di Rumah Sakit Hermina Pasteur pada Tahun 2021-2024”. Sholawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga, dan para sahabatnya.

Penyusunan proposal karya tulis ilmiah ini tidaklah mudah dan terdapat banyak tantangan. Namun, berkat bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak akhirnya proposal karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan dengan maksimal.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. H. Azhar Affandi S.E., M.Sc., selaku rektor Universitas Pasundan periode 2023-2028.
2. Prof. Dr. Wiryawan Permadi, dr. Sp.OG (K) selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Pasundan.
3. dr. Robin Hendra Wibowo, SpJP(K) dan dr. Muhammad Fadhil, M.Kes selaku dosen pembimbing yang selalu memberikan arahan, saran, dan motivasi selama proses penyelesaian proposal karya tulis ilmiah ini.
4. dr. Susan Susanti, M.Kes selaku dosen wali yang selalu memberikan perhatian dan motivasi.
5. Ayah, Bunda, Teh Andhin, dan Cia yang selalu memberikan dukungan tak terhingga dalam setiap tahap.

6. Haya Dhahikah Ardiyani selaku sahabat saya yang selalu membantu dan mengingatkan saya dalam pengerjaan karya tulis ilmiah serta teman-teman lainnya yang tidak bisa saya sebutkan satu-satu serta telah membantu dan memberikan dukungan pada saat pengerjaan karya tulis ilmiah.
7. Para dosen, staff, dan seluruh civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Pasundan yang memberikan dukungan selama proses perkuliahan.

Dalam penyelesaian proposal karya tulis ilmiah ini masih banyak kekurangan dan kesalahan. Oleh karena itu, penulis menerima kritik dan saran dari berbagai pihak untuk perbaikan proposal karya tulis ilmiah ini.

Bandung, 13 Mei 2024



Adieka Raditya Putra Djatnika

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME	ii
ABSTRAK	iii
<i>ABSTRACT</i>	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Aspek Teoritis	5
1.4.2 Aspek Praktis	6
BAB II KAJIAN PUSTAKA	7
2.1 Kajian Pustaka	7
2.1.1 Fibrilasi Atrium: Pengertian, Patogenesis, Klasifikasi, Kriteria Diagnosis, dan Komplikasi.	7
2.1.2 Istilah FA <i>valvular</i> dan <i>non-valvular</i>	14
2.1.3 Tatalaksana pada Pasien FA	16
2.1.4 Nilai INR (<i>International normalized ratio</i>) pada pasien FA	20
2.1.5 Warfarin sebagai obat antikoagulan pada pasien FA	21
2.2 Kerangka Pemikiran	26
BAB III METODE PENELITIAN	27
3.1 Desain penelitian	27
3.2 Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	27
3.2.1 Populasi Penelitian	27
3.2.1 Besar Sampel	28
3.2.3 Teknik Pengambilan Sampel	29
3.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	29

3.3.1	Variabel Penelitian	29
3.3.2	Definisi Operasional	30
3.4	Instrumen Penelitian	31
3.5	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	31
3.5.1	Lokasi Penelitian.....	31
3.5.2	Waktu Penelitian	31
3.6	Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data	32
3.6.1	Prosedur Penelitian	32
3.6.2	Pengumpulan Data	33
3.7	Analisis Data	33
3.8	Etik Penelitian	34
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1	Hasil Penelitian	35
4.1.1	Karakteristik Sampel.....	35
4.1.2	Hasil INR yang Didapat Pada Pasien FA yang Menggunakan Warfarin.....	37
4.1.3	Nilai INR yang Digolongkan Sesuai dengan Jenis Kelamin.....	38
4.1.4	Nilai INR yang Digolongkan Sesuai dengan Penyakit Penyerta	39
4.1.5	Nilai INR yang Digolongkan Sesuai dengan Dosis Warfarin	41
4.2	Pembahasan	41
4.2.1	Pembahasan Karakteristik Sampel	41
4.2.2	Pembahasan Hasil INR	43
4.2.3	Pembahasan Hasil INR yang Digolongkan Sesuai dengan Jenis Kelamin	45
4.2.4	Pembahasan Hasil INR yang Digolongkan Sesuai dengan Penyakit Penyerta	46
4.2.5	Pembahasan Hasil INR yang Digolongkan Sesuai dengan Dosis Warfarin	49
4.3	Keterbatasan Penelitian	51
BAB V	PENUTUP	52
5.1	Kesimpulan	52
5.2	Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Obat yang memengaruhi efek antikoagulan warfarin ¹⁴	24
Tabel 3. 1 Definisi Operasional Variabel	30
Tabel 4. 1 Tabel Karakteristik Sampel	36
Tabel 4. 2 Pencapaian target INR.....	37
Tabel 4. 3 Pencapaian Target INR Berdasarkan Jenis Kelamin	38
Tabel 4. 4 Pencapaian Target INR Berdasarkan Penyakit Penyerta	40
Tabel 4. 5 Pencapaian Target INR Berdasarkan Dosis Warfarin	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Gelombang ECG pada fibrilasi atrium.....	7
Gambar 2. 2 Mediator yang mencetuskan reaksi fibrosis	10
Gambar 2. 3 Progresivitas dari tingkatan FA	11
Gambar 2. 4 Patogenesis dari Tromboemboli di FA	14
Gambar 2. 5 MOA dari Warfarin	22
Gambar 2. 6 Diagram Kerangka Pemikiran Penelitian	26

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Izin Penelitian KTI.....	59
Lampiran 2 Surat Izin Etik Penelitian.....	60
Lampiran 3 Surat Jawaban RS Hermina Pasteur	61

DAFTAR SINGKATAN

FA	: Fibrilasi Atrium
INR	: <i>International Normalized Ratio</i>
bpm	: <i>beat per minute</i>
EKG	: Elektrokardiogram
MONICA	: <i>multinational monitoring of trend and determinant in cardiovascular disease</i>
MOA	: <i>Mechanism of action</i>
NOACs	: <i>Non-vitamin K oral anticoagulant</i>
NVAF	: <i>Nonvalvular atrial fibrillation</i>
TTR	: <i>Time in therapeutic range</i>
DM	: Diabetes melitus
ESC	: <i>Euroean Society of Cardiology</i>
AV node	: <i>Atrioventricular node</i>
SMAD	: <i>Suppressor of Mothers against Decapentaplegic</i>
ECM	: <i>Extracellular matrix</i>
IGF	: <i>insuline-like growth factor</i>
TGF	: <i>Transforming growth factor</i>
PAR-2	: <i>Protease activated receptor-2</i>
IL	: Interleukin
PDGF	: <i>Platelet-derived growth factor</i>
Th	: <i>Sel T-helper</i>
IFN	: Interferon
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TTV	: Tanda-tanda vital
LAA	: <i>Left Atrial Appendage</i>
MPV	: <i>Mean Platelet volume</i>
PDW	: <i>Platelet distribution width</i>
TIA	: <i>Transient Ischemic Attack</i>
VHD	: <i>Valvular Heart Disease</i>
AHA	: <i>American Heart Association</i>
EHRA	: <i>European Heart Rhythm Association</i>
VKA	: Vitamin K antagonis
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
ISI	: <i>international sensitivity index</i>
OSA	: <i>Obstructive Sleep Apnea</i>
RVR	: <i>Rapid Ventricular Rate</i>
NVR	: <i>Normal Ventricular Rate</i>
SVR	: <i>Slow Ventricular Rate</i>
CYP	: <i>Cytochrome P450/Sitokrom P450</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fibrilasi atrium atau FA merupakan salah satu jenis aritmia yang sering terjadi di dunia.¹ Fibrilasi atrium terjadi akibat adanya kelainan elektrofisiologis atau abnormalitas struktur dari sel-sel otot yang menghantarkan impuls.² Fibrilasi atrium digambarkan melalui EKG (elektrokardiogram) sebagai gelombang P yang muncul seperti gelombang getar dan terjadi secara konsisten.³ Penyakit ini jarang diketahui oleh masyarakat umum, namun pengobatannya memerlukan perhatian lebih karena berbagai komplikasi yang dapat terjadi.

The Global Burden Disease memperkirakan estimasi prevalensi fibrilasi atrium lebih dari 33.5 juta individu di dunia.⁴ Berdasarkan penelitian di Eropa, prevalensi FA sangat bervariasi, baik dilihat dari segi usia, maupun jenis kelamin.⁵ Prevalensi FA berkisar di antara 0.12%-0.16% pada seseorang yang berusia kurang dari 49 tahun, 3.7%-4.2% pada usia 60-70 dan pada usia diatas 80 tahun prevalensi FA berkisar di antara 10%-17% dari seluruh populasi di dunia.⁵ Fibrilasi atrium jauh lebih umum terjadi pada pria dibanding wanita, dengan ratio 1.2 : 1.⁵ Penyakit jantung di Indonesia diderita oleh 877.531 penduduk dan prevalensi penyakit jantung di Jawa Barat berjumlah 156.977 penduduk.⁶ Studi observasi yang dilakukan oleh

multinational monitoring of trend and determinant in cardiovascular disease (MONICA) pada populasi penduduk di Jakarta mendapatkan hasil bahwa angka kejadian FA terjadi di 0,2% penduduk dengan rasio pria dibanding perempuan 3:2.³ Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita menyebutkan bahwa kejadian FA pada pasien rawat meningkat setiap tahunnya, dimulai dari 7,1% pada 2010, hingga mencapai 9,8% pada 2013.³

Fibrilasi Atrium terjadi akibat beberapa faktor, seperti usia tua, hipertensi, obesitas, diabetes melitus, dan faktor genetik.⁴ Fibrilasi Atrium dapat bersifat asimtomatik atau menyebabkan gejala berupa palpitasi, mual, dan pusing.⁷ Hal yang perlu diperhatikan pada pasien FA, selain dari gejala yang berlangsung, adalah komplikasi yang dapat terjadi. Komplikasi pada pasien FA sangat berbahaya dan bahkan dapat berakibat fatal.³ Beberapa komplikasi yang mungkin terjadi pada pasien FA adalah stroke, demencia, disfungsi ventrikel yang mengakibatkan gagal jantung, dan kematian.^{3,7} Salah satu komplikasi yang sangat perlu dicegah adalah stroke karena pada pasien FA risiko kejadian stroke meningkat hingga lima kali lipat.⁵ Komplikasi lain seperti kejadian gagal jantung dapat meningkatkan risiko kejadiannya hingga 3 kali lipat.³

Fondasi dari pengobatan FA adalah pemantauan faktor risiko dan perubahan gaya hidup untuk mencegah progresivitas FA.² Prinsip pengobatan FA terdapat tiga, yaitu menilai faktor risiko kejadian stroke dan pengobatannya menggunakan obat antikoagulan, mengontrol faktor risiko, serta penanganan keluhan menggunakan strategi *rate and rhythm control*.²

Aktivitas fisik, seperti jalan cepat, *jogging*, senam, dan yoga, program penurunan berat badan, dan bahkan tindakan akupunktur diduga memiliki pengaruh dalam mencegah rekurensi FA.⁸

Pemberian obat antikoagulan merupakan salah satu obat yang harus diberikan pada pasien FA. Warfarin merupakan salah satu antikoagulan yang banyak digunakan di Indonesia. Obat lain seperti *non-vitamin K oral anticoagulants* (NOACs) dapat menjadi pilihan lain dalam terapi FA, meskipun begitu warfarin masih sering digunakan karena harga yang murah dan minimnya kontraindikasi.¹ Salah satu kekurangan dari pemberian obat warfarin adalah indeks terapeutik yang sempit.¹ Hal tersebut terlihat dari ketidakmampuan warfarin dalam menjaga *international normalized ratio* (INR) di 2.0—3.0 dan *time in therapeutic range* (TTR) ≥ 70 .^{1,9} *International normalized ratio* digunakan untuk melihat status koagulasi seseorang, sedangkan TTR digunakan sebagai alat ukur untuk melihat efikasi dan keberhasilan dari terapi antikoagulan.^{10,11} Pengaturan dosis warfarin sangat perlu diperhatikan karena jika INR mencapai lebih dari 3.0, seseorang akan menjadi jauh lebih mudah mengalami pendarahan dan jika INR kurang dari 2.0, risiko terjadinya tromboemboli akan meningkat bersamaan dengan risiko stroke.¹

Penelitian yang dilakukan oleh *Chinese Atrial Fibrillation Registry* dimulai dengan cara memberikan obat warfarin ke 1.895 pasien *non-valvular atrial fibrillation* (NVAF) dengan usia rata-rata 66—78 tahun.¹² Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa terapi menggunakan warfarin bersifat

suboptimal.¹² Hal ini dibuktikan dengan hasil INR yang didapat adalah 2.04 dengan 475 pasien memiliki TTR $\geq 70\%$, 724 patients memiliki TTR $\geq 60\%$, dan sisanya memiliki rata-rata TTR sekitar 51,7%.¹² Faktor–faktor seperti penyakit jantung koroner, penyakit arteri perifer, serta DM (diabetes melitus) memengaruhi hasil INR.¹² Penelitian lain yang dilakukan oleh universitas Addis Ababa di Ethiopia mendapatkan hasil bahwa terapi menggunakan warfarin pada pasien FA bersifat suboptimal.¹³ Hasil TTR yang didapatkan dari pemberian warfarin berkisar di 13,7% hingga 57,3%.¹³ Menurut penelitian mereka, faktor penyakit komorbid seperti gagal jantung dan gagal ginjal, mengonsumsi dua obat bersamaan dengan warfarin, karakteristik sosio-demografi, riwayat inap, dan pemantauan INR sangat berpengaruh pada keberhasilan terapi antikoagulan.¹³

Permasalahan penggunaan warfarin memberikan hasil yang suboptimal membuat peneliti tertarik untuk mengetahui gambaran pencapaian target INR pada pasien fibrilasi atrium yang menggunakan warfarin. Oleh karena itu, peneliti mengambil sampel penelitian yaitu pasien fibrilasi atrium yang menjalani pengobatan dengan menggunakan warfarin di RS Hermina Pasteur pada tahun 2021—2024. Peneliti memilih RS Hermina Pasteur sebagai lokasi penelitian dikarenakan akses informasi yang mudah dijangkau serta menambahkan hasil penelitian yang membahas mengenai pasien fibrilasi atrium di rumah sakit yang berada di Kota Bandung. RS Hermina Pasteur yang berlokasi di pusat Kota Bandung dengan jumlah pasien penyakit jantung yang berjumlah cukup banyak menjadi tempat yang sesuai untuk penelitian

ini. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan dampak terhadap kebijakan industri asuransi kesehatan untuk mempertimbangkan penggunaan obat lain selain warfarin.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran pencapaian target INR dari dua pemeriksaan pertama pada pasien FA yang menggunakan warfarin di RS Hermina Pasteur?
2. Bagaimana profil pasien FA yang menggunakan warfarin di RS Hermina Pasteur?
3. Bagaimana dosis penggunaan warfarin pada pasien FA yang menggunakan warfarin di RS Hermina Pasteur?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui gambaran pencapaian target INR dari dua pemeriksaan pertama pada pasien FA yang menggunakan warfarin di RS Hermina Pasteur.
2. Mengetahui profil pasien FA yang menggunakan warfarin di RS Hermina Pasteur.
3. Mengetahui dosis penggunaan warfarin pada pasien FA yang menggunakan warfarin di RS Hermina Pasteur.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Aspek Teoritis

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan data ilmiah mengenai gambaran pencapaian target INR pada pasien fibrilasi atrium yang menggunakan warfarin di RS Hermina Pasteur.

1.4.2 Aspek Praktis

Bagi peneliti, hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai gambaran pencapaian target INR pada pasien fibrilasi atrium yang menggunakan warfarin di RS Hermina Pasteur. Bagi masyarakat, hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai pengobatan serta komplikasi dari penyakit fibrilasi atrium. Bagi akademisi serta mahasiswa diharapkan hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan dan menjadi referensi bagi penelitian penyakit fibrilasi atrium selanjutnya.

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]).¹⁴ 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.^{3,14}



Gambar 2. 1 Gelombang ECG pada fibrilasi atrium¹⁴

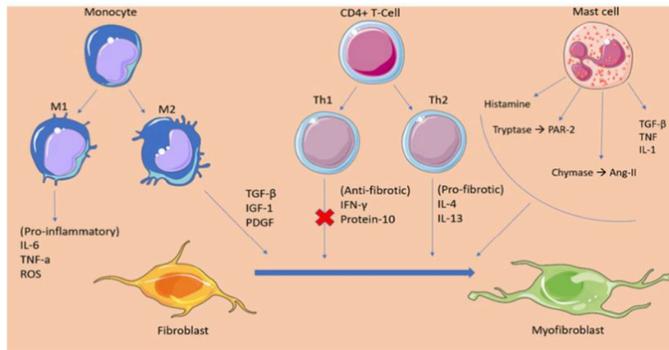
Impuls yang sangat banyak mengakibatkan permasalahan pada nodus AV dalam fase refraktori, yang mengakibatkan depolarisasi ventrikel yang ireguler.¹⁴ Kecepatan kontraksi ventrikel pada FA yang tidak diobati berkisar di antara 140 hingga 160 bpm.¹⁴

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 mengaktifasi fibroblast, baik melalui mekanisme neurohormonal, maupun *profibrotic stimulus*.⁴ *Transforming Growth Factor* β (TGF β) dapat diproduksi dan mengaktifasi *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

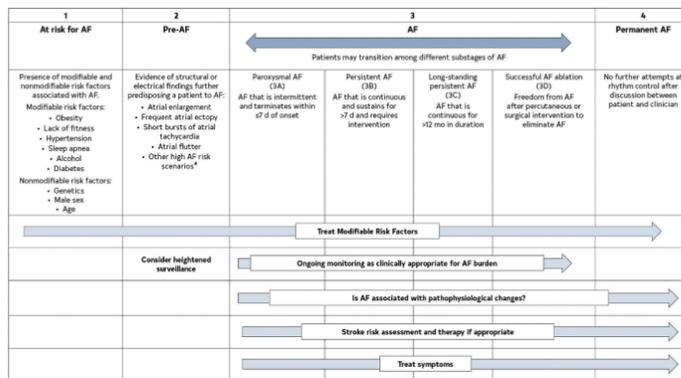
diferensiasi akan merilis mediator inflamasi, mediator pro-fibrotis (interleukin-10 [IL-10], TGF β , *insuline-like growth factor -1* [IGF-1]), dan *Platelet-derived growth factor* (PDGF), dan protease untuk membantu *remodelling*.⁴ Sel T juga berperan pada proses fibrosis yaitu dengan berdiferensiasi 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 iskemi dan volume berlebih, sel mast akan bermutiplikasi 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 kardiomyosit 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 kardiomyosit yang mengubah sifat elektrofisiologis dari kardiomyosit sehingga terjadilah *focal firing* dan *re-entrant circuits* yang membuat impuls elektrik pada kardiomyosit terjadi secara terus menerus.⁴ Jantung memerlukan *re-entrant circuit* yang banyak serta pembesaran jaringan atrium untuk menjaga FA agar tetap terjadi.¹⁴ 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.¹⁴

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.^{2,3,9} 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).⁹ Klasifikasi berdasarkan laju respon ventrikel terdiri dari FA dengan

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

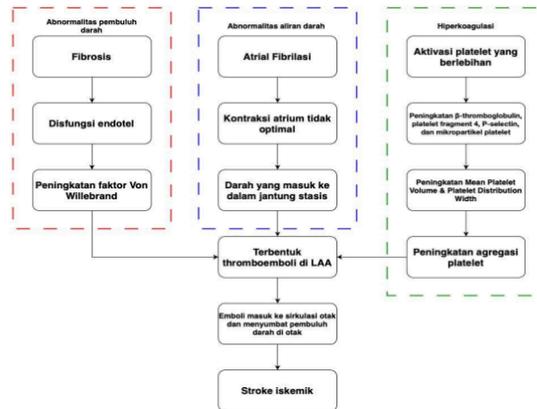
Diagnosis pasien FA memerlukan beberapa komponen yang perlu kita nilai. Keluhan dari hasil anamnesis dengan pasien dapat berupa jantung berdebar, sesak nafas, kelelahan, nyeri dada, pusing, atau bahkan penurunan kesadaran.⁹ Keluhan palpitasi dapat ditanyakan dari durasi dan rekurensi untuk menilai tingkatan 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 iregular.⁹ 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.¹⁴ Kontraksi ventrikel lebih dari 100 dapat mengakibatkan gangguan pada *cardiac output*-nya yang dapat mengakibatkan takikardi, hipotensi, dan kongesti pulmonal.¹⁴

Komplikasi yang perlu diperhatikan lainnya pada pasien FA adalah penyakit stroke yang diakibatkan emboli yang terbentuk di jantung.¹⁴

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*.¹⁵ *Virchow's triad* terdiri atas abnormalitas pada pembuluh darah, abnormalitas pada aliran darah, dan hiperkoagulasi akibat abnormalitas dari hemostasis.¹⁵ Proses fibrosis karena kerusakan jaringan dapat mengakibatkan disfungsi endotel yang ditandai dengan peningkatan kadar faktor *Von Williebrand* (faktor ini berperan dalam proses pembekuan darah).¹⁵ 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).¹⁵ 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.¹⁵ 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).¹⁵ 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.¹⁵



Gambar 2. 4 Patogenesis dari Tromboemboli di FA¹⁵

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.¹⁵ Tromboemboli yang bersirkulasi dapat berakhir pada pembuluh darah otak, yang jika menyumbat, komplikasi stroke iskemik dapat terjadi.^{14,15}

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

Fibrilasi atrium dan penyakit katup/*valvular heart disease* (VHD) dapat terjadi secara bersamaan.¹⁶ Pasien FA sebelumnya dikategorikan

menjadi pasien FA *valvular* dan FA *nonvalvular*.¹⁶ *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.¹⁷

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.¹⁸ *European Heart Rhythm Association* akhirnya mengkategorikan tipe FA dengan kelainan katup berdasarkan *Evaluated, Heartvalves, Rheumatic, or Artificial (EHRA)* yaitu: ¹⁸

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.^{3,9} Istilah NVAf

sudah digunakan sejak tahun 1970.¹⁹ Istilah ini digunakan untuk pasien tanpa kelainan stenosis mitral berat.¹⁹

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*.^{2,17} Istilah yang saat ini digunakan adalah FA dengan VHD, sehingga pasien FA dengan semua jenis kelainan katup tetap akan disebut sebagai FA dengan VHD.^{2,9} Hal ini bertujuan untuk kepentingan pengobatan dikarenakan risiko tromboemboli pada VHD jauh lebih tinggi serta memperjelas diagnosis kerja.^{2,16}

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*.⁹

Poin A (*Anticoagulant/Avoid stroke*) akan membahas mengenai pencegahan stroke dengan menggunakan terapi antikoagulan.⁹ 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.⁹

Fibrilasi atrium yang sudah berlangsung selama lebih dari 48 jam memiliki kemungkinan untuk terjadinya trombus pada atrium.¹⁴ Obat antikoagulan diberikan setidaknya selama tiga minggu.¹⁴ Ekokardiogram transesofageal dilakukan untuk melihat keberadaan trombus.¹⁴ Intensitas pemberian antikoagulan perlu seimbang antara pencegahan stroke iskemi dengan komplikasi pendarahan.² Intensitas dari pemberian terapi antikoagulan sebaiknya diberikan seminimal mungkin, namun perlu mencapai INR yang diinginkan.¹⁵ *Internationalized normal ratio* didapat dengan cara menghitung *prothrombin time ratio* yang dipangkatkan dengan *international sensitivity index (ISI)*.²⁰ Nilai INR digunakan untuk memonitor terapi vitamin K antagonis, seperti warfarin.²⁰

Jenis-jenis obat yang bekerja dalam pencegahan pembentukan trombus, diantaranya: ⁹

1. Antikoagulan Vitamin K antagonis seperti warfarin yang mampu menurunkan risiko stroke hingga 64% dan kematian sekitar 26%. Obat ini relatif aman 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*.⁹ *Rate Control* mengacu pada pengendalian laju jantung.⁹ Target dari laju jantung di pasien FA harus berkisaran di <80 bpm pada saat istirahat dan <110 bpm pada saat olahraga sedang.⁹ Jenis obat yang dapat digunakan berupa *beta-blockers* (pilihan utama), digoxin, diltiazem, dan verapamil.⁹ Amiodaron dapat menjadi pertimbangan jika obat-obat tersebut tidak mampu menurunkan laju jantung.⁹ pilihan terakhir jika pengobatan menggunakan obat sudah tidak efektif adalah ablasi nodus AV dan implantasi *pacemaker*.⁹

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 simtomatik.⁹ Obat yang sering digunakan adalah propafenon, amiodaron, ibutilide, vernakalant, dan flecainide.⁹ Penanganan menggunakan obat memiliki efek samping yang jauh lebih berbahaya, bahkan kematian, jika digunakan pada jangka waktu yang lama.¹⁴ Ablasi kateter merupakan

penanganan paling ampuh dalam mencegah terjadinya rekurensi FA.⁹ Pilihan terapi ini hanya digunakan pada pasien FA paroksismal dan persisten dengan terapi menggunakan obat yang gagal.⁹

Poin C akan membahas cara untuk mencegah progresivitas dari penyakit FA yaitu dengan memperbaiki gaya hidup dan mengatasi penyakit penyerta.⁹ Intervensi gaya hidup mementingkan akan tiga hal, yaitu penurunan berat badan, pengonsumsi alkohol dan kafein, serta peningkatan aktifitas fisik.⁹ Penurunan berat badan sangat berkaitan dengan penurunan kejadian tromboemboli.⁹ Pasien yang telah menurunkan badan dapat juga mengakibatkan penurunan tekanan darah, dislipidemia, dan pencegahan munculnya diabetes melitus tipe 2.⁹ Seseorang yang obesitas dapat mengalami rekurensi FA, meskipun sudah menjalani tindakan ablasi kateter.⁹

Konsumsi alkohol secara berlebih dapat menjadi faktor risiko dari terjadinya pendarahan pada saat terapi antikoagulasi.⁹ Alkohol juga dapat mengganggu metabolisme obat akibat kerusakan organ lain.⁹ Penelitian menemukan bahwa pasien FA yang berhenti mengonsumsi alkohol mengalami penurunan pada rekurensinya FA.⁹ Konsumsi kafein dicurigai dapat mengakibatkan terjadinya FA yang tidak diinginkan.⁹

Aktivitas fisik yang disarankan pada pasien FA adalah olahraga dengan intensitas yang sedang dan perlu menjaga konsistensi aktivitas ini agar tidak terjadi rekurensi.⁹ Hal lain yang perlu diperhatikan juga bahwa olahraga dengan intensitas yang tinggi dalam jangka lama (seperti lari maraton) dapat mengganggu irama jantung.⁹ 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.^{3,9}

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.¹¹ 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.¹¹ Pemantauan INR dilakukan setiap bulan (4—6 minggu) pada pasien yang stabil dan pada pasien tidak stabil, pemeriksaan dilakukan dengan interval yang lebih pendek.^{20,21}

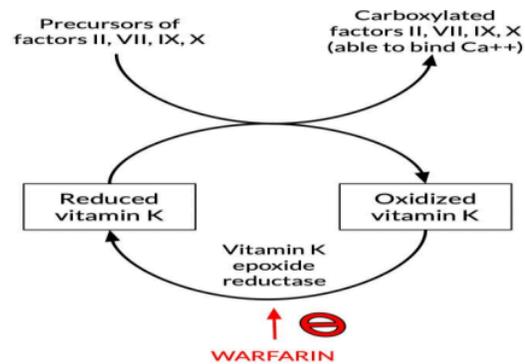
Institut Standar Klinis dan Laboratorium menyebutkan bahwa darah yang diambil untuk spesimen tes INR/*prothrombin time* (PT) harus diambil dari darah vena yang harus disimpan di tabung yang terdapat tutup berwarna biru (berisi sodium sitrat 3,2%).¹¹ Tabung tersebut harus terisi setidaknya 90% dari volume totalnya dan tabung

yang sudah berisi darah perlu dibalik beberapa kali dengan halus dan secepat mungkin.¹¹ Waktu pengambilan spesimen hingga ke pengetesan tidak boleh melebihi 24 jam.¹¹

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).²⁰ *Prothrombin Time* diukur di plasma dengan melihat konsentrasi kalsium dan tromboplastin yang teraktivasi lewat *extrinsic pathway*.¹¹ Nilai INR dari seseorang yang tidak mengonsumsi antikoagulan biasanya berkisar di 1.0.¹¹ 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.¹⁴ *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 Warfarin¹⁴

Vitamin K yang sudah direduksi akan menginduksi karboksilasi dari asam glutamat yang terdapat di faktor koagulasi II, VII, IX, dan X.¹⁴ Proses karboksilasi ini penting untuk mengikat kalsium agar mereka berubah menjadi bentuk aktif dan berpartisipasi di proses koagulase.¹⁴ Warfarin memiliki onset sekitar 2—7 hari setelah pengonsumsiannya dan memiliki waktu paruh obat sekitar 37 jam.¹⁴ Untuk memonitor penggunaan warfarin, INR digunakan untuk melihat waktu koagulasi darah. Terdapat dua target *range* untuk intensitas pengobatan warfarin, yaitu pada kondisi peningkatan risiko trombotik akibat kondisi patologis seperti kelainan katup dan pada pasien dengan kelainan lainnya seperti fibrilasi atrium, sehingga target *range* INR untuk risiko tinggi trombotik berkisar di antara 2,5—3,5 dan pada kondisi lainnya berkisar di antara 2,0—3,0.¹⁴

¹ Fibrilasi atrium terjadi akibat adanya kelainan elektrofisiologis atau abnormalitas struktur dari sel-sel otot yang menghantarkan impuls.² Fibrilasi atrium digambarkan melalui EKG (elektrokardiogram)

sebagai gelombang P yang muncul seperti gelombang getar dan terjadi secara konsisten.³ Penyakit Penggunaan jangka panjang memerlukan peningkatan *Prothrombin time* (PT) yang sesuai dengan kebutuhan terapeutik, minimal dengan penurunan 25% dari hasil PT sebelumnya.²²

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 dan efek samping 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.¹⁴ Beberapa obat juga memengaruhi efek antikoagulan dari warfarin.¹⁴

Tabel 2. 1 Obat yang memengaruhi efek antikoagulan warfarin ¹⁴

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.²³ 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.²³ Penggunaan alkohol meningkatkan kemungkinan TTR <60% hingga tiga kali lipat.²³ Penelitian di universitas Addis Ababa di Ethiopia juga menyimpulkan bahwa terdapat beberapa faktor yang memengaruhi pengobatan menggunakan warfarin.¹³ 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.¹³ 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^{3,9,14}

Keterangan

= Variabel diteliti

= Variabel tidak diteliti

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain penelitian

Penelitian ini adalah penelitian kuantitatif dengan metode penelitian deskriptif observasional retrospektif terhadap pasien fibrilasi atrium yang menggunakan terapi antikoagulan warfarin di Rumah Sakit Hermina Pasteur pada tahun 2021—2024.

3.2 Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel

3.2.1 Populasi Penelitian

Populasi target pada penelitian ini adalah semua pasien fibrilasi atrium yang menggunakan warfarin di Rumah Sakit Hermina Pasteur pada tahun 2021—2024, dengan beberapa kriteria inklusi dan eksklusi seperti:

- 1) Kriteria Inklusi
 - a. Pasien fibrilasi atrium dengan usia 40 tahun atau lebih yang mengunjungi Rumah Sakit Hermina Pasteur
 - b. Pasien fibrilasi atrium yang menggunakan pengobatan warfarin
 - c. Pasien fibrilasi atrium yang setidaknya telah melakukan dua kali pengecekan INR

2) Kriteria Eksklusi

- a. Pasien fibrilasi atrium dengan usia di bawah 40 tahun
- b. Pasien fibrilasi atrium yang tidak menggunakan terapi warfarin
- c. Pasien fibrilasi atrium yang menggunakan terapi warfarin, namun dengan obat pengencer darah lainnya
- d. Pasien fibrilasi atrium yang baru melakukan pengecekan INR satu kali

3.2.1 Besar Sampel

Besar sampel yang digunakan pada penelitian ini berupa pasien fibrilasi atrium yang datang ke Rumah Sakit Hermina Pasteur selama periode tahun 2021—2024 dengan pengobatan warfarin. Dengan menghitung menggunakan rumus *sampling* deskriptif luaran kategori

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

Keterangan:

$Z\alpha$ = derivat baku alfa

P = proporsi pasien fibrilasi atrium yang mencapai target INR²⁴

Q = komplement dari P

d = presisi/*margin of error*

Hasil yang didapatkan:

$$n = \frac{(1.645)^2(0.335 \times 0.665)}{(0.1)^2}$$

$$n = \frac{(1.645)^2(0.22275)}{0.01}$$

$$n = 60.2837 \text{ (dibulatkan menjadi 60 sampel)}$$

3.2.3 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *convenience sampling* yang merupakan salah satu jenis *non-probability sampling*, yaitu dimana semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi akan dimasukkan ke dalam penelitian hingga jumlah subjek terpenuhi.

3.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.3.1 Variabel Penelitian

Variabel yang diteliti adalah pasien fibrilasi atrium yang mendapatkan terapi menggunakan obat warfarin, variabel ini adalah variabel independen, dan hasil dua data INR yang didapat dari dua kunjungan pertama pasien tersebut, variabel ini adalah variabel dependen.

3.3.2 Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional Variabel

No	Komponen Penelitian	Definisi Operasional	Alat Ukur/ Instrumen	Skala Ukur	Skala Data
1.	Warfarin	Obat antikoagulan yang bekerja dengan cara menghambat Vitamin K epoksida reduktase ¹⁴	Rekam Medis	Menggunakan obat warfarin sebagai antikoagulan	<i>Nominal</i>
2.	Fibrilasi Atrium	Takiaritmia supraventrikular khas dengan aktivasi atrium yang tidak terkoordinasi. Ditandai dengan gelombang P yang terlihat seperti gelombang getar dengan interval R—R ireguler ^{3,14}	Rekam Medis	Pasien yang sudah mendapatkan diagnosis kerja FA	<i>Nominal</i>
3.	INR	Satuan internasional yang diambil berdasarkan prothrombin time (PT) pasien dibagi PT kontrol . INR digunakan untuk memonitor hasil terapi antikoagulan ^{11,20}	Rekam Medis	Mengambil dua data INR dan dikategorikan menjadi ²¹ : 1. Dibawah target: < 2.0 2. Mencapai target : 2.0—3.0 3. Diatas target : >3.0	<i>Ordinal</i>
4.	Usia	Lamanya seorang hidup mulai dari saat ia lahir hingga saat ia meninggal ²⁵	Rekam Medis	Usia : 1. 40—49 tahun 2. 50—59 tahun 3. 60—69 tahun 4. 70—80 tahun 5. >80 tahun	<i>Ordinal</i>
5.	Jenis kelamin	Perbedaan biologis antara laki-laki dan perempuan yang berkaitan dengan fungsi reproduktif ²⁶	Rekam Medis	a. Pria b. Wanita	<i>Nominal</i>
6.	Dosis Warfarin	Jumlah obat warfarin yang dikonsumsi pada suatu waktu ²⁷	Rekam Medis	Dosis dalam satuan miligram (2—10 mg)	<i>Ordinal</i>

No	Komponen Penelitian	Definisi Operasional	Alat Ukur/ Instrumen	Skala Ukur	Skala Data
7.	Penyakit Penyerta	Seseorang yang mengidap beberapa penyakit kronik atau penyakit akut ²⁸	Rekam Medis	Penyakit penyerta pada pasien FA ³ : <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensi - Gagal jantung - VHD - Infark miokard - Disfungsi tiroid - Obesitas - Diabetes melitus - <i>Obstructive sleep apnea</i> - Penyakit paru obstruktif - Penyakit ginjal kronik 	<i>Nominal</i>

3.4 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang dibutuhkan adalah rekam medis pasien fibrilasi atrium di Rumah Sakit Hermina Pasteur yang menjalani terapi warfarin pada tahun 2021—2024.

3.5 Lokasi dan Waktu Penelitian

3.5.1 Lokasi Penelitian

Pengambilan data dilakukan di RS Hermina Pasteur, Bandung, Jawa Barat, dengan pengamatan data periode 2021-2024.

3.5.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Januari 2025 – Februari 2025

3.6 Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data

3.6.1 Prosedur Penelitian

1. Peneliti mengajukan izin kepada Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Pasundan untuk melakukan penelitian.
2. Setelah mendapat persetujuan, peneliti mengajukan ethical clearance, surat perizinan dari Fakultas Kedokteran Universitas Pasundan, dan proposal penelitian ke Direktur RS Hermina Pasteur untuk melakukan penelitian dan pengambilan data dari rekam medis pasien.
3. Peneliti mengambil data dari rekam medis pasien sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.
4. Peneliti menganalisis data yang sudah terkumpul menggunakan aplikasi *excel* dan SPSS.
5. Data yang dibuat akan ditabelkan untuk melihat pencapaian INR pasien pada kunjungan pertama dan pada kunjungan kedua. Tabel lain yang dibuat adalah pencapaian INR pada kunjungan pertama yang diklasifikasikan berdasarkan usia, penyakit komorbid, jenis kelamin, dan dosis warfarin.
6. Peneliti melakukan pelaporan data dan kesimpulan.

3.6.2 Pengumpulan Data

Data yang diambil bersumber dari rekam medis pasien di RS Hermina Pasteur. Pengambilan data pasien meliputi nama, usia, jenis kelamin, diagnosis kerja fibrilasi atrium, penyakit penyerta, penggunaan obat warfarin, dosis warfarin yang digunakan dalam terapi, dan hasil INR pada kunjungan pertama dan kunjungan berikutnya.

3.7 Analisis Data

Analisis data dimulai dari penggolongan data berdasarkan pasien fibrilasi atrium yang menggunakan warfarin, usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dan dosis warfarin. Selanjutnya nilai INR akan dimasukkan berdasarkan jumlah yang muncul sesuai dengan pengkategorian sebelumnya. Dua data INR akan digunakan untuk gambaran pencapaian target INR. Setelah mendapatkan rata-rata, peneliti akan menilai apakah INR dari pasien FA yang menggunakan warfarin mencapai target yang diinginkan, di bawah target, atau di atas target. Kategori seperti usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dan dosis akan dilihat faktor mana yang mencapai target atau tidak mencapai target berdasarkan rata-rata kedua data INR.

3.8 Etik Penelitian

1. Non-maleficence (tidak merugikan)

Peneliti tidak boleh menggunakan data pribadi pasien dengan sembarangan yang dapat berakibat merugikan pasien.

2. Beneficence (berbuat baik)

Peneliti melakukan tindakan yang diperlukan terhadap data pribadi pasien dengan maksud untuk mencapai tujuan penelitian.

3. Justice (keadilan)

Peneliti menggunakan data pribadi pasien tanpa diskriminasi apapun dan dengan memperhatikan etika moral.

4. Confidentiality (kerahasiaan)

Peneliti menjaga kerahasiaan data pribadi pasien dan memastikan data pribadi pasien tidak tersebar luas.

5. Respect for person (menghormati sesama manusia)

Peneliti menggunakan data pribadi pasien untuk penelitian dan tidak untuk hal lain yang tidak berkaitan dengan penelitian.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Hermina Pasteur dan sampel yang diambil melalui penelitian ini adalah rekam medis dengan komponen yang didata adalah usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dan hasil INR. Sebelum peneliti melakukan penelitian, peneliti menemui pihak Diklat RS Hermina Pasteur untuk dilakukan persetujuan. Setelah disetujui, peneliti berdiskusi dengan pihak rekam medis mengenai jumlah sampel yang tersedia sesuai dengan kriteria diagnosis dan sampel yang didapat berjumlah 264 sampel.

Pengambilan sampel ini dilakukan selama dua hari, dari tanggal 12 Februari 2025, hingga 13 Februari 2025. Pengambilan sampel menggunakan teknik *convenience sampling*, yaitu pengambilan sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi hingga mencapai sampel minimum, dan sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi berjumlah 73 sampel.

4.1.1 Karakteristik Sampel

Dari seluruh data yang diambil, didapatkan jumlah jenis kelamin dan usia sebagai berikut

Tabel 4. 1 Tabel Karakteristik Sampel

Karakteristik	Total	
	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	22	30.1
Perempuan	51	69.9
Usia		
40—49	6	8.2
50—59	10	13.7
60—69	22	30.1
70—80	24	32.9
>80	11	15.1
Total	73	100

Hasil yang diperoleh dari tabel diatas menunjukkan bahwa mayoritas pasien yang ditemukan berjenis kelamin wanita, dengan jumlah 51 orang (69,9%) sedangkan pasien laki-laki berjumlah 22 (30,1%).

Hasil kategori usia yang didapat untuk usia 40—49 berjumlah 6 orang (8,2%), usia 50—59 berjumlah 10 orang (13,7%), usia 60—69 berjumlah 22 orang (30,1%), usia 70—80 berjumlah 24 orang (32,9%), dan usia >80 berjumlah 11 orang (15,1%). Mayoritas pasien berada dalam rentang usia 70—80 tahun. Usia termuda yang ditemukan adalah 43 tahun, sedangkan usia tertua adalah 88 tahun, dengan rata-rata usia seluruh sampel sebesar 69 tahun.

4.1.2 Hasil INR yang Didapat Pada Pasien FA yang Menggunakan Warfarin

Hasil INR yang didapat dari 73 sampel memiliki hasil sebagai berikut.

Tabel 4. 2 Pencapaian target INR

Nilai INR	Pemeriksaan pertama		Pemeriksaan kedua	
	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Frekuensi (n)	Persentase (%)
<2.0	59	80.8	59	80.8
2.0—3.0	13	17.8	11	15.1
>3.0	1	1.4	3	4.1
Total	73	100	73	100

Pemeriksaan INR yang diperoleh dari rekam medis menunjukkan bahwa penggunaan obat warfarin mengalami kesulitan dalam mempertahankan INR pada target INR yang optimal. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa INR berada di bawah target (<2.0) pada 59 pasien, baik pada pemeriksaan pertama (80,8%) maupun pada pemeriksaan kedua (80,8).

INR yang mencapai target (2.00—3.00) ditemukan pada 13 pasien (17,8%) pada pemeriksaan pertama dan pada hanya pada 11 pasien (15,1%) pada pemeriksaan kedua. Hasil INR yang melebihi target tercatat pada 1 pasien (1,4%) pada pemeriksaan pertama dan 3 pasien (4,1%) pada pemeriksaan kedua.

Hasil INR terendah pada pemeriksaan pertama adalah 0.75, sedangkan nilai tertinggi mencapai 4.31. Pada pemeriksaan kedua, nilai

INR terendah yang tercatat adalah 0.87, sementara nilai tertinggi mencapai 6.00. Rata-rata INR pada pemeriksaan pertama adalah 1.39, rata-rata INR pada pemeriksaan kedua adalah 1.42, dan rata-rata keseluruhan INR adalah 1.43.

4.1.3 Nilai INR yang Digolongkan Sesuai dengan Jenis Kelamin

Berdasarkan tabel pencapaian target INR berdasarkan jenis kelamin, diketahui bahwa jumlah pasien laki-laki yang mencapai target INR adalah 8 orang (10,9%), sementara yang tidak mencapai target INR sebanyak 14 orang (19,2%). Pasien perempuan yang mencapai target INR berjumlah 7 orang (9,6%) dan yang tidak mencapai target INR berjumlah 44 orang (60,3%). Secara keseluruhan, total pasien dengan rata-rata INR yang mencapai target adalah 15 orang (20,5%), sedangkan pasien yang tidak mencapai target berjumlah 58 orang (79,5%).

Tabel 4. 3 Pencapaian Target INR Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis kelamin	Rata-rata kedua data INR mencapai target (2.0—3.0)			
	Tercapai		Tidak Tercapai	
	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Laki-laki	8	10,9	14	19,2
Perempuan	7	9,6	44	60,3
Total	15	20,5	58	79,5

4.1.4 Nilai INR yang Digolongkan Sesuai dengan Penyakit Penyerta

Hasil dari tabel yang menggolongkan nilai INR berdasarkan penyakit penyerta didapatkan hasil bahwa penyakit hipertensi terjadi di 27 pasien, dengan lima pasien (18,5%) mencapai target INR dan 22 pasien (81,5%) tidak mencapai target INR. Penyakit gagal jantung terjadi di 38 pasien, dengan 8 pasien (20,4%) mencapai target INR dan 30 orang (78,6%) tidak mencapai target. Penyakit *valvular heart disease* (VHD) terjadi di 6 pasien dengan 1 pasien (16,7%) mencapai target dan 5 pasien (83,3%) tidak mencapai target. Penyakit infark miokard terjadi di 19 pasien dengan satu orang (5,3%) mencapai target dan 18 orang (94,7%) tidak mencapai target.

Penyakit disfungsi tiroid ditemukan pada 4 pasien, dengan satu orang (25%) mencapai target INR dan tiga orang (75%) tidak mencapai target. Penyakit obesitas terjadi pada 6 pasien, dengan 1 pasien (16,7%) mencapai target INR dan 5 pasien (83,3%) tidak mencapai target. Penyakit diabetes melitus terjadi di 14 pasien, dengan 4 pasien (28,6%) mencapai target INR dan 10 pasien (71,4%) tidak mencapai target. Penyakit *obstructive sleep apnea* (OSA) terjadi di 1 pasien yang tidak mencapai target INR. Penyakit ginjal kronik terjadi pada 2 pasien dan keduanya tidak mencapai target INR.

Penyakit lain, seperti penyakit paru, penyakit hepar, penyakit lambung, asma, stroke, kelainan elektrolit, dan penyakit empedu ditemukan pada 60 pasien, dengan 13 pasien (21,7%) mencapai target INR dan 47 pasien (78,3%) tidak mencapai target.

Tabel 4. 4 Pencapaian Target INR Berdasarkan Penyakit Penyerta

No	Penyakit Penyerta	Rata-rata kedua data INR mencapai target (2.0—3.0)				Total
		Tercapai		Tidak Tercapai		
		Frekuensi (n)	Persentase (%)	Frekuensi (n)	Persentase (%)	
1.	Hipertensi	5	18,5	22	81,5	27
2.	Gagal jantung	8	20,4	30	78,6	38
3.	VHD	1	16,7	5	83,3	6
4.	Infark miokard	1	5,3	18	94,7	19
5.	Disfungsi tiroid	1	25	3	75	4
6.	Obesitas	1	16,7	5	83,3	6
7.	Diabetes melitus	4	28,6	10	71,4	14
8.	<i>Obstructive sleep apnea</i>	0	0	1	100	1
9.	Penyakit ginjal kronik	0	0	2	100	2
10.	Lainnya	13	21,7	47	78,3	60

4.1.5 Nilai INR yang Digolongkan Sesuai dengan Dosis Warfarin

Hasil tabel menunjukkan bahwa pada pasien yang menerima dosis obat antikoagulan tidak melebihi 2 mg, sebanyak 15 pasien (20,5%) mencapai target INR, sedangkan 58 pasien (79,5%) tidak mencapai target INR yang diinginkan.

Tabel 4. 5 Pencapaian Target INR Berdasarkan Dosis Warfarin

Dosis obat	Data INR pertama mencapai target INR (2.0—3.0)			
	Tercapai		Tidak Tercapai	
	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Frekuensi (n)	Persentase (%)
2 mg	15	20,5	58	79,5
3 mg	0	0	0	0
4 mg	0	0	0	0
5 mg	0	0	0	0
6 mg	0	0	0	0
7 mg	0	0	0	0
8 mg	0	0	0	0
9 mg	0	0	0	0
10 mg	0	0	0	0
Total				

4.2 Pembahasan

4.2.1 Pembahasan Karakteristik Sampel

Pasien FA yang menjadi sampel dalam penelitian ini menunjukkan perbedaan proporsi yang signifikan antara pria dan wanita, yaitu 22 pria (30,1%) dan 51 wanita (69,9%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Siddiqi et al. (2022), yang melaporkan bahwa dari 25.119 partisipan, 12.757 orang (51%) adalah wanita dan 12.362 orang (49%) adalah pria. Penelitian tersebut

menjelaskan bahwa prevalensi FA lebih tinggi pada wanita karena harapan hidup wanita jauh lebih lama dibanding pria.²⁹

Meskipun demikian, insidensi FA lebih sering terjadi pada pria dikarenakan pola hidup kebiasaan merokok, melakukan aktivitas fisik yang berat, dan mengonsumsi alkohol.²⁹ Hal ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Volgman et al. (2021) yang menyebutkan bahwa prevalensi wanita jauh lebih banyak dari pria dikarenakan wanita hidup jauh lebih lama dibanding pria. Penelitian ini menyebutkan bahwa dari 90 ribu sampel, sekitar 47 ribu nya berjenis kelamin wanita.³⁰ Selain itu, menopause memicu pembentukan fibrosis yang mengakibatkan terganggunya konduksi impuls jantung dari seseorang.³¹

Usia rata-rata pasien FA pada penelitian ini adalah 69 tahun dan hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Roberts et al. (2021) yang menyebutkan usia rata-rata pada penelitian tersebut berada di usia 65. Penelitian tersebut melibatkan 719 partisipan dan melalui penelitian kohort yang dilakukan selama 10,2 tahun peneliti menyimpulkan bahwa bertambahnya usia berkaitan dengan *DNA-based marker of epigenetic age acceleration* (EAA).³² Peningkatan penanda DNA EAA menandakan bahwa seseorang memiliki usia biologis yang lebih tua dibanding usia kronologisnya.³² Perbedaan usia biologis yang lebih tua meningkatkan seseorang terkena penyakit yang diakibatkan penuaan.³² Penanda DNA EAA ini terlihat meningkat pada usia 59

hingga 67 tahun.³² Penuaan biologis ini akan membuat sel-sel jantung mengalami fibrosis dan pembentukan fibrosis ini akan menjadi pencetus munculnya impuls ektopik sehingga terjadilah FA.³³

4.2.2 Pembahasan Hasil INR

Hasil INR yang diperoleh dalam penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas tidak mencapai target INR. Nilai INR pertama memiliki rata-rata 1,39 dan INR kedua dengan rata-rata 1,42. Hal ini menandakan bahwa pengobatan dengan warfarin belum optimal dalam menjaga INR pada rentang terapeutik 2.00—3.00. Pasien yang mencapai target INR hanya berjumlah 13 orang pada pemeriksaan pertama dan 11 orang pada pemeriksaan kedua. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lin et al. (2021). Penelitian yang dilakukan di rumah sakit yang berafiliasi dengan Shantou University Medical College ini menganalisis rekam medis pasien FA yang dipulangkan pada tahun 2019 dan 2020, dengan total 1.727 pasien.³⁴ Dari jumlah tersebut, 457 pasien menerima terapi warfarin, dan mayoritas yang berjumlah 330 pasien memiliki hasil INR <2.00.³⁴ Nilai INR yang mencapai *therapeutic range* hanya berjumlah 103 pasien dan 354 pasien lainnya tidak mencapai target tersebut.³⁴

Penelitian lain yang dilakukan oleh Suryoputri et al. (2024) juga menyebutkan bahwa mayoritas pasien yang menerima terapi warfarin tidak mencapai target INR yang diharapkan. Menggunakan studi observasional dengan instrumen rekam medis di RS Pro. Dr. Margono

Soekarjo, Purwokerto pada periode 2019—2021, peneliti menemukan hasil bahwa dari total 69 pasien, sebanyak 48 pasien tidak mencapai target INR, sementara hanya 21 pasien yang berhasil mencapai target.³⁵

Tidak tercapainya target INR ini disebabkan oleh berbagai faktor. Faktor pertama yang berperan pada pengobatan warfarin yang tidak optimal adalah polifarmasi dari penyakit penyerta pasien.³⁴⁻³⁶ Pasien FA umumnya memiliki penyakit penyerta yang mengharuskan konsumsi berbagai jenis obat, yang berpotensi menimbulkan interaksi obat dan dapat berdampak pada penurunan efikasi dari obat warfarin.^{35,36} Obat-obatan yang digunakan untuk mengatasi hipoglikemia diketahui memiliki efek yang cukup signifikan dalam menurunkan efikasi INR dibandingkan dengan obat lain.³⁶ Selain itu, keberadaan penyakit penyerta pasien juga dapat memicu depresi, yang berkontribusi terhadap penurunan kepatuhan pasien untuk mengonsumsi obat, sehingga memperburuk kontrol INR.³⁶

Faktor selanjutnya seperti penentuan dosis warfarin juga berperan pada pengobatan FA.³⁵ Penentuan dosis perlu dilakukan untuk menyesuaikan kebutuhan pasien.³⁷ Untuk mencapai target INR 2.00—3.00, dosis paling optimal yang dapat diberikan adalah 5 mg.³⁵ Walaupun dosis 5 mg dinilai optimal, dosis tetap harus menyesuaikan kebutuhan pasien karena adanya risiko terjadinya pendarahan.³⁸ Nilai INR yang melebihi 5.00 memiliki risiko pendarahan yang tinggi.³⁸

Faktor lain yang berperan adalah konsumsi makanan dari pasien.³⁶ Pasien FA secara tidak sadar sering kali mengonsumsi makanan tinggi kaya akan vitamin K yang nanti akan berpengaruh ke penurunan fungsi warfarin.³⁶ Akan tetapi, intervensi dengan melakukan perubahan diet pasien berdampak ke penurunan INR pasien.³⁶ Konsumsi pengobatan herbal dan suplemen dapat menurunkan INR karena kandungan vitamin K yang tinggi.³⁶

4.2.3 Pembahasan Hasil INR yang Digolongkan Sesuai dengan Jenis

Kelamin

Hasil INR untuk pasien laki-laki yang mencapai target berjumlah 8 pasien (10,9%) dan untuk perempuan 7 pasien (9,6%), sedangkan untuk yang tidak mencapai target berjumlah 58 pasien, dengan 14 laki-laki (19,2%) dan 44 perempuan (60,3%). Berdasarkan hasil tersebut, laki-laki memiliki sampel yang memenuhi target INR lebih banyak (36,36% dari 22 orang) dibanding perempuan (13,73% dari 51 orang).

Penemuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Westerman et al. (2019). Penelitian yang dilakukan di Universitas Emory melalui metode *systematic literature review* mendapatkan hasil bahwa resiko kejadian stroke atau emboli pada perempuan jauh lebih tinggi dibandingkan laki-laki.³⁹ Penelitian ini menyebutkan bahwa perbedaan dari efikasi pengobatan menggunakan warfarin antara perempuan dan laki-laki dapat mencapai 33%.³⁹ Hal ini terjadi karena pemberian obat antikoagulan menjadi pertimbangan untuk perempuan

yang rentan akan mengalami pendarahan pada usia tua sehingga durasi pemberian obat warfarin pada perempuan tidak sama dengan laki-laki.³⁹

4.2.4 Pembahasan Hasil INR yang Digolongkan Sesuai dengan

Penyakit Penyerta

Penyakit penyerta yang banyak dimiliki oleh pasien FA adalah gagal jantung yaitu 38 pasien. Dari 38 pasien, delapan diantaranya mencapai target (20,4%). Penyakit kardiovaskuler lain, seperti hipertensi, VHD, dan infark miokard sulit mencapai target INR. Pasien dengan hipertensi yang mampu mencapai target hanya berjumlah lima orang (18,5%) dari 22 orang. Pasien FA dengan VHD yang mencapai target hanya satu orang (16,7%) dari lima orang. Pasien FA dan infark miokard yang mencapai target berjumlah satu orang (5,3%) dari 18 orang. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Uskur et al. (2024), obat-obat untuk penyakit kardiovaskular dapat memengaruhi efek dari pengobatan warfarin. Obat yang memiliki interaksi tinggi dengan obat warfarin adalah fenofibrate, carbamazepine, clopidogrel, dan amiodaron.⁴⁰ Obat-obat tersebut meningkatkan INR hingga melebihi 2.50 dan mencetus pendarahan.⁴⁰ Akan tetapi, obat, seperti metoprolol, furosemide, amlodipine, perindopril, dan digoxin tidak berinteraksi dengan obat warfarin.⁴⁰ Penelitian lain yang dilakukan oleh Engell et al. (2021), Penelitian ini menyebutkan bahwa penggunaan statin pada pasien hipertensi dapat meningkatkan hasil INR pada pengobatan

warfarin. Penelitian menggunakan metode kohort ini mendapatkan data bahwa obat statin meningkatkan INR pasien yang menggunakan warfarin hingga 0.31.⁴¹ Peningkatan ini diduga karena adanya interaksi antar obat yang menyebabkan penurunan metabolisme warfarin.⁴¹

Pasien FA dengan disfungsi tiroid berjumlah empat orang dan hanya satu orang yang mencapai target INR (25%). Melalui hasil tersebut, pengobatan warfarin bagi pasien tiroid bersifat tidak optimal. Penelitian yang dilakukan oleh Loon et al. (2022) menyebutkan bahwa terapi warfarin dapat mencegah risiko stroke. Melalui penelitian meta-analisis, peneliti mendapatkan kesimpulan bahwa pengobatan menggunakan warfarin dapat menurunkan risiko stroke hingga 3 persen.⁴² Maka dari itu, rendahnya total pasien yang mencapai target lain disebabkan oleh faktor lain.

Penyakit FA yang disertai penyakit diabetes melitus memiliki hasil INR yang kurang baik. Dari 14 pasien, empat pasien (28,6%) berhasil mencapai target INR dan sisanya tidak mencapai target INR (71,4%). Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Dunvald et al. (2023) yang menyebutkan bahwa penggunaan warfarin di pasien diabetes dapat menyebabkan terjadinya penurunan efikasi. Penelitian dengan metode *registry-based* mendapatkan hasil bahwa penggunaan obat diabetes dalam jangka waktu yang lama dapat meningkatkan aktivitas sitrokrom P 450 C19 (CYP19).⁴³ Peningkatan enzim ini akan mencetuskan proses metabolisme warfarin sehingga obat warfarin

dalam darah yang bebas lebih sedikit.⁴³ Hal tersebut menyebabkan terjadinya penurunan INR sekitar 0.14 hingga 0.32.⁴³

Penyakit OSA terjadi di satu orang dan tidak mampu mencapai target yang diinginkan. Penelitian yang dilakukan oleh Sood et al. (2023) menyebutkan korelasi antara pasien FA dengan pengobatan warfarin masih belum pasti. Penelitian kohort ini menemukan bahwa tidak ditemukan perubahan dari efikasi pengobatan warfarin itu sendiri pada pasien FA dengan penyakit OSA.⁴⁴ Meskipun secara teori OSA dapat memicu inflamasi dan hiperkagulasi, penurunan risiko stroke dalam pengobatan warfarin masih sama dengan penggunaan warfarin di pasien tanpa penyakit OSA.⁴⁴

Pasien FA dengan obesitas yang mencapai target hanya berjumlah satu orang (16,7%) dari enam orang. Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Soyombo et al. (2021) yang menyebutkan bahwa pasien obesitas memiliki INR yang tidak terkontrol dibandingkan dengan pasien yang memiliki indeks masa tubuh (IMT) normal. Penelitian tersebut menggunakan penelitian metode observasi retrospektif dengan jumlah sampel 443.⁴⁵ Dari hasil penelitian tersebut, peneliti menyimpulkan bahwa pasien obesitas memerlukan dosis INR yang lebih tinggi dikarenakan faktor eksternal dan internal.⁴⁵ Faktor seperti riwayat merokok dan konsumsi alkohol berdampak ke penurunan INR karena mencetuskan sitokrom P 450 (CYP) untuk melakukan metabolisme warfarin.⁴⁵

Pasien FA dengan penyakit ginjal kronik berjumlah dua orang dan keduanya tidak mencapai target INR. Tidak ditemukan penjelasan apakah penyakit ginjal kronik berdampak terhadap pengobatan menggunakan warfarin.⁴⁶ Melalui penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Randhawa et al. (2020) menyebutkan bahwa beberapa penelitian lain menemukan bahwa penyakit ginjal kronik menurunkan efikasi warfarin dan meningkatkan resiko stroke. Namun di penelitian lain menyebutkan bahwa warfarin meningkatkan risiko pendarahan.

4.2.5 Pembahasan Hasil INR yang Digolongkan Sesuai dengan Dosis

Warfarin

Pemberian obat warfarin untuk pasien FA pada penelitian ini semuanya menggunakan dosis 2 mg dan hasilnya adalah 15 pasien (20,5%) yang mencapai target INR dan 58 pasien (79,5%) yang tidak mencapai target INR. Terlihat dari pemberian dosis 2 mg didapatkan dosis yang tidak optimal untuk mencapai target INR yang diinginkan. Pemberian dosis 2 mg selaras dengan peraturan yang diberikan oleh Menteri Kesehatan RI yang menyatakan bahwa sediaan obat warfarin yang ditanggung oleh BPJS adalah 1 mg dan 2 mg.⁴⁷ Meskipun demikian, penelitian oleh Fahmi et al.(2022) menyebutkan bahwa dosis pemberian warfarin inisial sebaiknya dimulai dari 5 mg. Penelitian ini menggunakan metode *narrative review* dan mendapatkan hasil bahwa pemberian dosis 5 mg dinilai dapat mencapai target INR dalam dua hari

kedepan dan dosis warfarin secara perlahan diturunkan hingga ditemukan nilai INR yang stabil di dosis tersebut.⁴⁸

Pemberian obat warfarin belum memiliki regimen dosis yang dapat diberikan ke seluruh pasien secara merata.⁴⁹ Pemberian obat warfarin sangat bergantung kepada kondisi seseorang, mulai dari penyakit penyerta yang dimiliki, hormon, pola makan, dan respon tubuh dalam menerima obat warfarin.³⁵ Orang dengan ras Asia memiliki sensitivitas yang jauh lebih tinggi akan pengobatan warfarin dibandingkan ras Eropa.^{49,50} Perbedaan genetik sitokrom P 450 2 C9 (CYP2C9) dari tiap orang juga memengaruhi metabolisme obat.⁴⁸

Dosis tinggi tidak dapat dijadikan kunci untuk mengatur nilai INR untuk pasien FA.^{34,35} Pada beberapa pasien, pemberian obat warfarin dalam dosis 6 mg hanya mampu mencapai INR 1,09 dan sebaliknya pada pasien yang diberikan dosis 2 mg dapat mencapai INR 3,95.³⁵ Maka dari itu, pemberian dosis sebaiknya dilakukan dengan memberikan dosis awal dalam jumlah tinggi (5 mg—7 mg) dan dilanjutkan dengan penurunan dosis jika nilai INR sudah mencapai target dan stabil.⁴⁸

4.3 Keterbatasan Penelitian

Seperti halnya penelitian lainnya, penelitian ini juga memiliki beberapa keterbatasan yang diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk penelitian berikutnya. Berikut adalah beberapa keterbatasan dalam penelitian ini:

1. Jumlah populasi dalam penelitian ini masih terbatas sehingga belum mampu mewakili seluruh pasien FA di Kota Bandung.
2. Pada proses pengambilan, rentang data pasien yang dipulangkan tahun pada tahun 2021 tidak dapat diakses karena data tersebut belum terdigitalisasi sehingga hanya pasien yang teradmisi pada tahun 2021 yang dapat dianalisis.
3. Penggolongan penyakit dalam penelitian ini belum mencakup seluruh penyakit penyerta, sehingga beberapa penyakit penyerta pada pasien tidak terdata oleh peneliti.
4. Peneliti belum mampu menggambarkan nilai INR secara komprehensif untuk penyakit yang tidak terdata oleh peneliti.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, peneliti telah melakukan pembahasan mengenai nilai INR serta penggolongan berdasarkan jenis kelamin, penyakit penyerta, dan dosis. Dari penelitian ini, peneliti menarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Mayoritas pasien FA berjenis kelamin perempuan dan berusia dalam rentang 70—80 tahun.
2. Pengobatan dengan warfarin tidak optimal dalam menjaga INR sesuai target, dengan rata-rata INR yang dicapai sebesar 1.42.
3. Efektivitas pengobatan warfarin dapat dipengaruhi oleh kondisi fisiologis dan patologis pasien, penggunaan obat penyerta, pola makan, dan gaya hidup.
4. Beberapa faktor dapat menurunkan atau meningkatkan efek dari pengobatan warfarin, sehingga INR tidak mencapai target yang diharapkan.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, saran yang dapat diberikan adalah sebagai berikut:

1. Bagi pemangku kebijakan di BPJS

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan dalam meningkatkan ketersediaan berbagai dosis warfarin. Penggunaan obat warfarin dengan dosis yang tidak adekuat berisiko menyebabkan INR tidak terkontrol, sehingga tidak efektif untuk mencegah komplikasi penyakit lain.

2. Bagi peneliti berikutnya

- a. Data dari penelitian ini dapat dimanfaatkan lebih lanjut untuk penelitian dengan metode analitik dan mencari hubungan antara pengobatan warfarin pada pasien FA dengan faktor lain seperti penyakit penyerta dan gaya hidup.
- b. Variabel obat penyerta dan penyakit penyerta yang tidak disebut peneliti dapat diteliti lebih lanjut untuk melihat efeknya terhadap pengobatan warfarin pada pasien FA
- c. Penelitian serupa dapat menggunakan populasi sampel yang jauh lebih besar untuk meningkatkan presisi dari penelitian yang dilakukan.
- d. Data INR yang diambil dapat lebih banyak untuk melihat TTR dari pasien

DAFTAR PUSTAKA

1. Urbonas G, Valius L, Šakalytė G, Petniūnas K, Petniūnienė I. The quality of anticoagulation therapy among warfarin-treated patients with atrial fibrillation in a primary health care setting. *Medicina (Lithuania)*. 21 Januari 2019;55(1).
2. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, dkk. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2 Januari 2024;149(1).
3. Hartono B, Hanafy DA, Yugo D, Maharani E, Swi Antara IMP, Raharjo SB. *Pedoman Tata Laksana Fibrilasi Atrium Non-Valvular*. 2 ed. Manuwar M, Yuniadi Y, editor. Jakarta: PT. Trans Medical International; 2019.
4. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial fibrillation: Pathogenesis, predisposing factors, and genetics. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
5. Husniyah B, Herwanto B, Handajani NI. Characteristics of Atrial Fibrillation Based On Age, Sex, and Etiology. *JUXTA: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Universitas Airlangga*. 31 Agustus 2020;11(2):86.
6. Munira SL, Puspasari D. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) Dalam Angka [Internet]. Bekasi; 2023 Mar [dikutip 3 Mei 2024]. Tersedia pada: <https://www.badankebijakan.kemkes.go.id/ski-2023-dalam-angka/>
7. Cunha PS, Laranjo S, Heijman J, Oliveira MM. The Atrium in Atrial Fibrillation – A Clinical Review on How to Manage Atrial Fibrotic Substrates. Vol. 9, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2022.
8. Abdul-Aziz AA, Altawil M, Lyon A, MacEachern M, Richardson CR, Rubenfire M, dkk. Lifestyle Therapy for the Management of Atrial Fibrillation. Vol. 121, *American Journal of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2018. hlm. 1112–7.
9. Hindricks G, Potpara T, Kirchhof P, Kühne M, Ahlsson A, Balsam P, dkk. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. hlm. 373–498.
10. Fovel LM, Miller CD, Seabury RW, Probst LA, Horvath L. Evaluation of Warfarin Patients with Low Time in Therapeutic Range (TTR) for Transition to Non-Vitamin-K Oral Anticoagulant (NOAC) Therapy. *P T*. September 2019;44(9):534.
11. Shikdar S, Vashisht R, T. Bhattacharya P. International Normalized Ratio (INR) [Internet]. StatPearls Publishing. Pennsylvania: StatPearls; 2023 [dikutip 13 Juni 2024]. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/>

12. Liang HF, Du X, Zhou YC, Yang XY, Xia SJ, Dong JZ, dkk. Control of anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation treated with warfarin: A study from the Chinese atrial fibrillation registry. *Medical Science Monitor*. 2019;25:4691–8.
13. Tadesse TA, Tegegne GT, Yadeta D, Chelkaba L, Fenta TG. Anticoagulation control, outcomes, and associated factors in long-term-care patients receiving warfarin in Africa: a systematic review. Vol. 20, *Thrombosis Journal*. BioMed Central Ltd; 2022.
14. Lilly LS. *Pathophysiology of Heart Disease: An Introduction to Cardiovascular Medicine* [Internet]. 7th ed. Lilly LS, editor. Philadelphia: WoltersKluwer; 2020 [dikutip 18 Februari 2025]. 296–297 hlm. Tersedia pada: <https://www.amazon.com/Pathophysiology-of-Heart-Disease-Introduction-Cardiovascular/dp/1975120590>
15. Choi SE, Sagris D, Hill A, Lip GYH, Abdul-Rahim AH. Atrial fibrillation and stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 8 Januari 2023 [dikutip 18 Juli 2024];21(1):35–56. Tersedia pada: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14779072.2023.2160319#d1e2584>
16. Melgaard L, Jensen M, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH, Nielsen PB. Thromboembolic and bleeding outcomes in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: A descriptive nationwide cohort study. *Int J Clin Pract*. 1 Oktober 2020;74(10).
17. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanov F, dkk. How to define valvular atrial fibrillation? Vol. 108, *Archives of Cardiovascular Diseases*. Elsevier Masson SAS; 2015. hlm. 530–9.
18. Lip GYH, Jensen M, Melgaard L, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Stroke and bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: Evaluating “valvular heart disease” in a nationwide cohort study. *Europace*. 1 Januari 2019;21(1):33–40.
19. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC, dkk. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 1 Desember 2020;36(12):1847–948.
20. Dorgalaleh A, Favalaro EJ, Bahraini M, Rad F. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). Vol. 43, *International Journal of Laboratory Hematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2021. hlm. 21–8.
21. Octasari PM, Silvianingsih N. Kesesuaian Nilai INR (International Normalized Ratio) Pasien Kardiovaskuler dengan Terapi Warfarin di Poli Spesialis Jantung RS Roemani Muhammadiyah Semarang. *Cendekia Journal of Pharmacy*. 1 Mei 2022;6(1).
22. Katzung BG. *Katzung’s Basic & Clinical Pharmacology* [Internet]. 14th ed. Katzung BG, editor. Vol. 1. San Fransisco: McGraw-Hill Education; 2018 [dikutip

- 18 Juni 2024]. 614–616 hlm. Tersedia pada:
<https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3382>
23. Björck F, Kadhim H, Själander A. Predictors for INR-control in a well-managed warfarin treatment setting. *J Thromb Thrombolysis*. 15 Februari 2019;47(2):227–32.
 24. Luengsupabul S, Methavigul K, Methavigul R. Optimal INR level in patients with atrial fibrillation with EHRA type 2 valvular heart disease receiving warfarin. *J Arrhythm*. 1 Juni 2020;36(3):425–9.
 25. Depkes RI. Kategori umur menurut Depkes RI. Departemen Kesehatan RI [Internet]. 3 Juli 2009 [dikutip 18 Juni 2024];(1):1. Tersedia pada:
<https://www.scribd.com/doc/151484440/Kategori-Umur-Menurut-Depkes-RI>
 26. Short SE, Yang YC, Jenkins TM. Sex, Gender, Genetics, and Health. *Am J Public Health* [Internet]. 10 September 2013 [dikutip 18 Juni 2024];103(Supplement 1):93–100. Tersedia pada:
https://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2013.301229?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
 27. Sharma P, Dunham A. Pharmacy Calculations. *StatPearls* [Internet]. 20 Juni 2023 [dikutip 4 Mei 2024];1(1):1. Tersedia pada:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560924/>
 28. Harrison C, Fortin M, van den Akker M, Mair F, Calderon-Larranaga A, Boland F, dkk. Comorbidity versus multimorbidity: Why it matters. *Journal of Multimorbidity and Comorbidity*. 1 Januari 2021;11:263355652199399.
 29. Siddiqi HK, Vinayagamoorthy M, Gencer B, Ng C, Pester J, Cook NR, dkk. Sex Differences in Atrial Fibrillation Risk: The VITAL Rhythm Study. *JAMA Cardiol*. 1 Oktober 2022;7(10):1027–35.
 30. Volgman AS, Benjamin EJ, Curtis AB, Fang MC, Lindley KJ, Naccarelli G V., dkk. Women and atrial fibrillation. Vol. 32, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. hlm. 2793–807.
 31. Odening KE, Deiß S, Dilling-Boer D, Didenko M, Eriksson U, Nedios S, dkk. Mechanisms of sex differences in atrial fibrillation: Role of hormones and differences in electrophysiology, structure, function, and remodelling. Vol. 21, *Europace*. Oxford University Press; 2019. hlm. 366–76.
 32. Roberts JD, Vittinghoff E, Lu AT, Alonso A, Wang B, Sitlani CM, dkk. Epigenetic Age and the Risk of Incident Atrial Fibrillation. *Circulation*. 14 Desember 2021;144(24):1899–911.
 33. Zathar Z, Karunatileke A, Fawzy AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation in Older People: Concepts and Controversies. Vol. 6, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2019.

34. Lin D, Chen Y, Yong J, Wu S, Zhou Y, Li W, dkk. Does Warfarin or Rivaroxaban at Low Anticoagulation Intensity Provide a Survival Benefit to Asian Patients With Atrial Fibrillation? *Front Cardiovasc Med.* 2021;8.
35. Suryoputri MW, Endriastuti NE, Ilma DL, Azzahra A. Correlation Between Warfarin Levels in the Blood and the Value of Normal INR in Fibrillation Atrium Inpatients. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice).* 30 Mei 2024;14(2):111.
36. Reig-Garcia G, Camara-Liebana D, Jiménez-Quiñones R, Vilanó-Vives J, Figa-Vaello J, Garre-Olmo J, dkk. Control of Therapeutic Levels of Anticoagulation and Associated Factors: A Prospective Cohort Study. *J Prim Care Community Health.* 2022;13.
37. Yimer NS, Abiye AA, Hussen SU, Tadesse TA. Anticoagulation Control, Outcomes, and Associated Factors in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Warfarin at Tertiary Care Hospital in Ethiopia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2021;27.
38. Ekiz M, Duran L, Akdemir HU, Aksoy İ. The Factors Associated With Bleeding In Patients Using Warfarin. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 31 Desember 2021;23(3):482–91.
39. Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev.* 5 Desember 2019;15(2):136–44.
40. Uskur T, Güven O, Demireller M. Warfarin in the Emergency Service: Drug Interactions and Clinical Considerations. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory.* 1 Juli 2024;15(2):234–9.
41. Engell AE, Svendsen ALO, Lind BS, Andersen CL, Andersen JS, Willadsen TG, dkk. Drug-drug interaction between warfarin and statins: A Danish cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 1 Februari 2021;87(2):694–9.
42. Tng EL, Tiong YS, Aung AT, Chong NY, Wang Z. Efficacy and safety of anticoagulation in thyrotoxic atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect.* 1 Mei 2022;11(5).
43. Dunvald ACD, Nielsen F, Olsen DA, Ernst MT, Donnelly L, Soto-Pedre E, dkk. Initiation of glucose-lowering drugs reduces the anticoagulant effect of warfarin— But not through altered drug metabolism in patients with type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1 Agustus 2023;89(8):2529–41.
44. Sood N, Ashton V, Bessada Y, Galli K, Bookhart BK, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients with Concomitant Obstructive Sleep Apnea. *TH Open.* Januari 2023;07(01):e82–93.

45. Soyombo BM, Taylor A, Gillard C, Wilson C, Bailey Wheeler J. Impact of body mass index on 90-day warfarin requirements: a retrospective chart review. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2021;15.
46. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, Wang L, Randhawa AK, Abela G, dkk. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 3, *JAMA Network Open.* American Medical Association; 2020. hlm. E202175.
47. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tentang Daftar Obat Esensial Nasional (No HK.01.07/Menkes/6477/2021). 13 Oktober 2021 [dikutip 17 Februari 2025];1:1–36. Tersedia pada: <https://e-fornas.kemkes.go.id/files/pdf/DOEN%202021.pdf>
48. Fahmi AM, Elewa H, El Jilany I. Warfarin dosing strategies evolution and its progress in the era of precision medicine, a narrative review. Vol. 44, *International Journal of Clinical Pharmacy.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. hlm. 599–607.
49. Asiimwe IG, Zhang EJ, Osanlou R, Jorgensen AL, Pirmohamed M. Warfarin dosing algorithms: A systematic review. Vol. 87, *British Journal of Clinical Pharmacology.* Blackwell Publishing Ltd; 2021. hlm. 1717–29.
50. Sun B, Yew PY, Wen YF, Chi CL, Straka RJ. Comparison of the Warfarin Dosing and Outcomes in Hmong Versus East Asians Patients: Real-World Data From an Integrated Healthcare System. *Cureus.* 7 September 2022;

Lampiran 1 Surat Izin Penelitian KTI



UNIVERSITAS PASUNDAN FAKULTAS KEDOKTERAN

SK Kemenristekdikti No.775/KPT/1/2019

Program Studi :
Pendidikan Dokter
Profesi Dokter

Nomor : 750/Unpas.FK.D/Q/X/2024
Perihal : Permohonan Izin Melaksanakan Penelitian Karya Tulis Ilmiah (KTI) Bandung, 3 Oktober 2024

Kepada Yth :
Kepala Rumah Sakit Hermina Pasteur
di Tempat

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Sehubungan dengan tugas akhir Skripsi / Karya Tulis Ilmiah pada Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Pasundan, bersama surat ini kami bermaksud menyampaikan permohonan izin untuk mahasiswa kami guna melaksanakan penelitian di Rumah Sakit Hermina Pasteur berikut:

Nama : Adieka Raditya Putra Djatnika
NPM : 210010033
Judul penelitian : Gambaran Pencapaian Target INR pada Pasien Fibrilasi Atrium yang Menggunakan Warfarin di Rumah Sakit Hermina Pasteur pada Tahun 2021 - 2024

Demikian surat permohonan ini kami sampaikan. Besar harapan kami, penelitian tersebut dapat diberikan izin, atas perhatian Bapak/Ibu, kami ucapkan Terima Kasih.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.



Dr. Wiryawan Permadi, dr., Sp. OG(K)

Tembusan Yth:
1. Peringgal

Detail



Jl. Sumatera No 41, Bandung, Jawa Barat, 40117, Telp. (022) 4200600, Fax. (022) 4200600, e-Mail : kedokteran@unpas.ac.id
www.kedokteran.unpas.ac.id

Lampiran 2 Surat Izin Etik Penelitian



**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
UNIVERSITAS PASUNDAN**

Jl. Sumatera No. 41, Kelurahan Babakan Ciamis, Kecamatan Sumur Bandung
Kota Bandung 40117
Telepon: (022) 20516429, e-mail: kepkes@unpas.ac.id

**PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL APPROVAL**

No. Reg. 2501010001

Nomor: 01/KEPKes/II/2025

Komite Etik Penelitian Universitas Pasundan Bandung, dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subjek penelitian serta menjamin bahwa penelitian yang menggunakan formulir survei/registrasi/surveilans/ Epidemiologi/Humaniora/Sosial Budaya/Bahan Biologi Tersimpan/Sel Punca dan non klinis lainnya berjalan dengan memperhatikan implikasi etik, hukum, sosial dan non klinis lainnya yang berlaku, telah mengkaji dengan teliti proposal penelitian berjudul:

The Research in Health Ethics Committee Universitas Pasundan Bandung, in order to protect the rights and welfare of the research subject, and to guaranty that the research using survey questionnaire/registry/surveillance/ epidemiology/humanities/social-cultural/archived biological materials/stem cell/other non-clinical materials, will be carried out according to ethical, legal, social implications and other applicable regulations, has been thoroughly reviewed the proposal entitled:

"GAMBARAN PENCAPAIAN TARGET INR PADA PASIEN FIBRILASI ATRIUM YANG MENGGUNAKAN WARFARIN DI RUMAH SAKIT HERMINA PASTEUR PADA TAHUN 2021—2024"

Nama Peneliti Utama
Principal Researcher : Adieka Raditya Putra Djatnika

Pembimbing/Peneliti Lain
Supervisor/Other Researcher : 1. dr. R.D. Robin Hendra Wibowo., Sp.JP(K).
2. dr. Muhammad Fadhil, M.Kes.

Nama Institusi
Institution : Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran
Unversitas Pasundan

proposal tersebut **dapat disetujui** pelaksanaannya.
hereby declare that the proposal is approved.

Ditetapkan di : Bandung
Issued in
Tanggal : 31 Januari 2025
Date

Ketua,
Chairman,



Dr. Sophan Yahya Wamasouda, dr., Sp.OT, M.HKes.
NIPY. 15.170655.2022.1.982

Keterangan/notes:

Persetujuan etik ini berlaku selama satu tahun sejak tanggal ditetapkan.
This ethical clearance is effective for one year from the due date.

Pada akhir penelitian, laporan pelaksanaan penelitian harus diserahkan ke Komite Etik Penelitian.

At the end of the research, progress and final summary report should be submitted to the Research Ethics Committee.

↳ ada perubahan atau penyimpangan protokol dan/atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian.

↳ there be any protocol modification or deviation and/or extension of the study, the Principal Investigator is required to resubmit the protocol for approval.

↳ ada kejadian serius yang tidak diinginkan (KTD) harus segera dilaporkan ke Komite Etik Penelitian.

↳ there are Serious Adverse Events (SAE) should be immediately reported to the Research Ethics Committee

Detail



Lampiran 3 Surat Jawaban RS Hermina Pasteur



PT MEDIKALOKA PASTEUR
RUMAH SAKIT HERMINA PASTEUR
Jln. Dr. Djundjuna No. 107, Kelurahan Pajajaran, Bandung 40173
Telp. (022) 6072525 (Hunting) Fax: (022)6037815
Website : www.herminahospitals.com

Bandung, 6 Februari 2025
Nomor : 470/DIKLAT/RSPST/II/2025
Lampiran : -
Perihal : Jawaban Permohonan Izin Penelitian

Kepada Yth.
Dekan Fakultas Kedokteran UNPAS
di tempat

Dengan hormat,
Menindaklanjuti surat dari Fakultas Kedokteran UNPAS Nomor 750/Unpas.FK.D/Q/X/2024 Perihal Permohonan Izin Melaksanakan Penelitian Karya Tulis Ilmiah untuk tugas akhir (skripsi) mengenai : **“Gambaran Pencapaian Target INR pada Pasien Fibrilasi Atrium yang Menggunakan Warfarin di Rumah Sakit Hermina Pasteur pada Tahun 2021 - 2024”**, melalui surat ini kami sampaikan bahwa RS Hermina Pasteur dapat memfasilitasi kebutuhan penelitian bagi mahasiswa di bawah ini pada tanggal 12 Februari – 12 Maret 2025:

No	NIM	Nama	Program Studi	Biaya Penelitian
1	210010033	Adieka Raditya Putra Djatnika	S1 FK UNPAS	Rp 340.000,-

Perihal biaya penelitian, dapat dibayarkan sebelum penelitian dimulai dengan melakukan transfer ke Rekening PT Medikaloka Pasteur, BCA 2823002459.

Demikian surat jawaban ini kami sampaikan, atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Hormat kami,
Direktur

 Dr. Nur Kencanawati, M.M., FISQua



ORIGINALITY REPORT

1 %

SIMILARITY INDEX

1 %

INTERNET SOURCES

2 %

PUBLICATIONS

1 %

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

Submitted to Universitas Prima Indonesia

Student Paper

1 %

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On