

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fibrilasi atrium (FA) adalah salah satu jenis aritmia yang paling sering terjadi dan prevalensinya terus meningkat di dunia. Karakteristik dari pasien dengan FA berupa aktivasi elektrik atrium yang tidak teratur dan kontraksi atrium yang tidak terkoordinasi.¹ FA berdampak pada lebih dari 886,000 orang baru setiap tahunnya di Eropa. Lebih dari 1 juta orang menderita FA di setiap negara seperti Perancis, Jerman, Italia, dan Inggris.² Prevalensi FA terus meningkat seiring dengan pertambahan usia,¹ terutama di negara-negara berkembang seperti Brazil, China, India, dan Indonesia.³

Fibrilasi atrium dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke, infark miokardium, gagal jantung, demensia, dan penyakit ginjal kronis, serta meningkatnya kematian.^{3,4} FA adalah faktor risiko munculnya kejadian tromboemboli⁵ dan menghasilkan enam kali lebih besar risiko stroke dibandingkan irama sinus. Risiko ini akan meningkat dengan bertambahnya usia.⁶

Fibrilasi atrium memenuhi kriteria Trias Virchow yang diperlukan untuk pembentukan thrombus, yaitu statis darah, disfungsi endothelial dan peningkatan pembekuan darah. Atrium tidak dapat memompa darah dengan benar pada pasien FA sehingga dapat menyebabkan darah menjadi statis dan

membentuk bekuan darah abnormal yang dapat lepas menjadi suatu emboli.⁷ Embolus dapat mengalir melalui darah ke berbagai bagian tubuh, menghambat aliran darah ke otak, paru-paru, usus, limpa, atau ginjal. Embolus yang berjalan ke otak dapat menyebabkan stroke.⁸

Jenis obat yang digunakan untuk mencegah terjadinya peristiwa trombotik berulang adalah antikoagulan dan agen antitrombotik. Antikoagulan mencegah penggumpalan darah (trombus) dengan mengganggu aktivitas protein yang terlibat dalam pembekuan darah (faktor pembekuan).⁹ Antikoagulan oral dibedakan menjadi vitamin K antagonis (VKA) dan obat antikoagulan langsung (DOAC) atau obat antikoagulan nonvitamin K (NOAC).¹⁰ Efek samping yang paling sering terjadi dari penggunaan antikoagulan adalah terjadinya pendarahan.⁹

Antikoagulan langsung (DOAC) terdiri dari pixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban. Antikoagulan ini dikelompokkan menjadi dua kelompok: penghambat thrombin (faktor IIa), yaitu dabigatran dan penghambat faktor Xa, yaitu pixaban, edoxaban, dan rivaroxaban. Antikoagulan ini tidak hanya mencegah terjadinya stroke pada pasien dengan fibrilasi atrium, tetapi juga dapat digunakan sebagai terapi untuk mencegah thrombosis vena dalam (DVT) dan emboli paru.^{10,11}

Vitamin K antagonis seperti phenprocoumon dan warfarin merupakan obat yang sangat efektif untuk mencegah terjadinya risiko stroke dan embolisme sistemik.¹² Phenprocoumon sudah tidak disarankan penggunaannya sebagai terapi fibrilasi atrium di Jerman, sehingga warfarin

dipilih sebagai terapi utama mencegah terbentuknya trombus^{9,10} Warfarin telah menjadi obat antikoagulan oral yang digunakan di seluruh dunia sejak tahun 1950.¹³ Warfarin adalah antikoagulan yang paling banyak digunakan di dunia pada masa kini. Sedikitnya 1% dari seluruh penduduk di Kerajaan Inggris menggunakan warfarin. Meskipun sekarang tersedia antikoagulan yang baru, warfarin masih menjadi antikoagulan oral yang banyak digunakan karena kandungan dan harganya.¹⁴ Warfarin berkerja dengan menghambat enzim *vitamin K epoxide reductase* yang mengkatalisasi *γ-carboxylation vitamin K-dependent factors* (II, VII, IX, dan X). Penghambatan enzim ini menyebabkan faktor-faktor tersebut menurun fungsinya sehingga menyebabkan kerusakan hemostasis.¹³ Penelitian yang dilakukan oleh Srivastava dkk. menyebutkan bahwa terapi warfarin mengurangi resiko stroke sebanyak 66%.¹⁵

Warfarin adalah terapi utama untuk mencegah stroke pada pasien FA, tetapi di sisi lain warfarin juga memiliki banyak keterbatasan. Warfarin dapat meningkatkan risiko pendarahan, khususnya pendarahan intrakranial. Telah dilaporkan kejadian pendarahan intrakranial sebanyak 0,3%-0,6% pertahun pada pasien dengan terapi warfarin. Risiko pendarahan meningkat pada pasien dengan *International Normalized Ratio* (INR) tinggi.¹⁵ INR dihitung sebagai rasio waktu prothrombin pada pasien dibandingkan dengan rata-rata waktu normal prothrombin di laboratorium.¹³ Pada kenyataannya, INR pada pasien dengan pemberian warfarin sangat bervariasi. Pola makan, perubahan pada formulasi farmasi, seperti permulaan, penghentian, dan perubahan dosis

obat, perubahan flora pada usus dan fungsi usus, penyakit komorbid atau penyakit kronis, dan efek obat seperti antibiotik dan antiinflamasi nonsteroid dapat mempengaruhi INR,¹⁶ sehingga pengawasan rutin diperlukan untuk memastikan terapeutik antikoagulasi memenuhi target INR, yaitu 2.0-3.0.¹⁷

Time in Therapeutic Range (TTR) merupakan persentase waktu INR pasien yang berada dalam target yang diinginkan dan digunakan secara luas sebagai indikator pengendalian antikoagulasi. TTR biasanya digunakan untuk mengevaluasi kualitas terapi warfarin.¹² Persentase TTR > 65% dapat menjamin pencegahan risiko stroke yang adekuat, namun persentase tersebut jarang tercapai bahkan dalam uji coba yang besar.¹⁷

Penelitian terkait TTR masih sangat terbatas walaupun menghitung TTR sangat mudah dan manfaatnya dalam mengetahui kualitas terapi warfarin serta mencegah efek samping dari penggunaan warfarin di Indonesia. Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui TTR pada pasien fibrilasi atrium yang diberi terapi warfarin. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi bagi klinisi dalam evaluasi terapi warfarin dan sebagai acuan bagi peneliti selanjutnya.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah TTR pada pasien fibrilasi atrium yang diberikan obat warfarin?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui TTR pada pasien fibrilasi atrium yang diberi terapi warfarin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Penelitian Bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang TTR pada pasien fibrilasi atrium yang diberi terapi warfarin.

1.4.2 Manfaat Penelitian Bagi Pelayanan Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang TTR pada pasien fibrilasi atrium yang diberi terapi warfarin dan menjadi evaluasi terhadap terapi warfarin.

1.4.3 Manfaat Ilmu Penelitian Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi edukasi bagi masyarakat tentang TTR pada pasien fibrilasi atrium yang diberi terapi warfarin.

1.4.4 Manfaat Penelitian Bagi Penelitian Selanjutnya

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi peneliti di masa depan untuk melakukan penelitian lanjutan mengenai TTR pada penggunaan obat antikoagulasi.

1.5 Keaslian Penelitian

Penulis telah melakukan upaya penelusuran pustaka dan tidak menjumpai adanya penelitian atau publikasi sebelumnya yang telah menjawab permasalahan penelitian. Beberapa penelitian terkait sebelumnya adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Orisinalitas	Metode Penelitian	Hasil
1	<p>Gateman D, dkk. Time in therapeutic range Warfarin anticoagulation for atrial fibrillation in a community-based practice. <i>Clinical Discovery</i>. 2017. Vol 63. 2017;63:425-431.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sampel: 150 pasien dengan fibrilasi atrium nonvalvular 	<ul style="list-style-type: none"> • Dibandingkan dengan data percobaan acak dan meta-analisis, protokol antikoagulasi yang digunakan <i>St. Paul Family Health Network</i> menghasilkan rata-rata TTR mendekati batas terbawah target.
2	<p>Abbasinazari M, dkk. Evaluation of time in therapeutic range (TTR) in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving treatment with warfarin in Tehran, Iran: A cross-sectional study. <i>J Clin Diagnostic Res</i>. 2016;10(9):FC04-FC06. doi:10.7860/JCDR/2016/21955.8457</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sampel: 470 pasien fibrilasi atrium nonvalvular (rata rata usia 58.0±14.2 tahun dan 60.2% wanita) 	<ul style="list-style-type: none"> • 37,3% berada pada kategori baik (TTR > 70%) • 24,6% berada pada kategori menengah (50% < TTR < 70%). • Rata-rata TTR pasien (54,9%) berada di bawah kategori kontrol yang baik.