

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perdarahan merupakan komplikasi signifikan pada bedah jantung, dimana 2-15% pasien akan mengalami perdarahan intra atau pascabedah. Perdarahan berhubungan dengan keluaran klinis yang buruk, antara lain lebih tingginya risiko infeksi, kejadian iskemia terkait hipoperfusi (infark miokard, gagal jantung akut), mortalitas dalam perawatan di RS, dan efek samping terkait transfusi. Perdarahan menyebabkan 10-20% dari total persediaan produk darah terpakai untuk pasien bedah jantung, sementara diketahui ketersediaannya terbatas.¹ Liu, et al (2019) memaparkan bahwa perdarahan yang terjadi segera setelah pembedahan jantung penggantian katup prostesis mekanik melalui median sternotomi akan memerlukan reeksplorasi (1.98%) dan transfusi darah pascabedah (33.66%). Keduanya menyebabkan masa rawat inap yang lebih panjang. Selain itu, terdapat komplikasi mayor yang terjadi segera pascabedah yaitu kematian (2.48%), stroke (1.98%), infeksi paru (3.47%), infeksi pada tempat insisi (7.92%), gagal ginjal akut (1,49%), aritmia (3.47%), dan *chylothorax* (1.98%).² Vivacqua (2011) menunjukkan bahwa perdarahan yang memerlukan reoperasi pada pembedahan MVR, AVR, atau kombinasi dengan BPAK sekitar 4%.³ Ogendo (2001) menunjukkan bahwa trombosis, emboli, dan perdarahan menyumbang 75% dari keseluruhan komplikasi pada pembedahan penggantian katup jantung. Komplikasi pascabedah penggantian katup prostesis mekanik, terkait terapi antikoagulan, akan terjadi pada dua kondisi ekstrem yaitu di satu sisi adanya perdarahan yang berhubungan dengan antikoagulan yang eksekif, dan

disisi lain, trombosis akibat antikoagulan yang kurang. Oleh karena itu, tatakelola terapi antikoagulan merupakan keseimbangan diantara keduanya.⁴

Risiko terjadinya perdarahan pada pasien dengan katup mekanik sebesar 10-16% dengan mortalitas mencapai 10-12%. Insidensi perdarahan lebih tinggi daripada trombosis pada populasi Asia, yaitu 2 kali lebih tinggi daripada populasi Amerika Afrika dan Amerika Latin, serta 4 kali lebih tinggi dibandingkan Kaukasia.⁵ Lebih tingginya kejadian perdarahan intrakranial pada populasi Asia menyebabkan dipertimbangkan target INR yang lebih rendah pada pemberian terapi antikoagulan pascabedah.⁶

Perdarahan mayor atau yang mengancam nyawa, berhubungan dengan bertambah panjangnya masa perawatan di rumah sakit dan pemberian terapi tambahan berupa vitamin K, yang akan menimbulkan permasalahan baru dikarenakan adanya penyesuaian pemberian dosis warfarin, maupun hubungannya dengan pemberian transfuse *fresh frozen plasma* (FFP) atau *prothrombin complex concentrate* (PCC).⁷ Risiko kematian terkait dengan perdarahan mayor dapat mencapai kisaran 9% pada populasi usia lanjut di Amerika Utara.⁸ Adapun risiko perdarahan minor terkait terapi antikoagulan insidensinya didapatkan sekitar 10 kali lebih besar daripada perdarahan mayor yaitu 4.16% perpasien/tahun dimana 50% terjadi selama 1 tahun pertama pascabedah penggantian katup atau setelah episode perdarahan sebelumnya. Perdarahan yang didokumentasikan antara lain epistaksis, menoragia, hematuria, hemartrosis, perdarahan gusi, melena, dan perdarahan dari jaringan parut bekas operasi. Adapun epistaksis, hematuria, dan menoragia sering membutuhkan penyesuaian dosis warfarin yang tepat.⁴

Risiko perdarahan tidak hanya disebabkan oleh tipe katup prostesis yang diimplantasikan melainkan juga berhubungan dengan berbagai macam faktor risiko terkait pasien itu sendiri.⁹ Faktor risiko tersebut yaitu dosis antikoagulan, penggunaan obat lain secara

bersamaan, penyakit komorbid lain, dan faktor demografi. Terdapat berbagai dosis warfarin berdasarkan penelitian sebelumnya dan hal ini berhubungan dengan ketercapaian target INR. Komplikasi perdarahan tampaknya meningkat dengan kenaikan dosis. Meskipun perdarahan dihubungkan dengan INR > 3 dan khususnya INR > 4, namun tidak semua penelitian berhasil membuktikan bahwa kenaikan INR selalu berkorelasi dengan perdarahan.¹⁰ Publikasi mengenai rekomendasi target level terapi antikoagulan oral untuk pencegahan kejadian perdarahan masih terbatas dan kontroversial.^{11,12,13} Tetley et al (2009) menunjukkan bahwa hemoglobin prabedah, penurunan hitung trombosit pascabedah, CPB *time* yang memanjang (> 120 menit dibandingkan dengan < 60 menit) merupakan prediktor signifikan dari perdarahan pascabedah dan kebutuhan akan transfusi.¹⁴ Kim et al (2021) mendapatkan bahwa pada usia \geq 65 tahun terdapat berbagai prediktor perdarahan pascabedah penggantian katup mekanik yaitu riwayat stroke, MI, keganasan, perdarahan saluran cerna, penyakit liver, kenaikan serum kreatinin, antiplatelet, antibiotika, dan anemia.⁵ Penelitian serupa pada kelompok umur yang lebih muda mendapatkan hal yang berbeda sebagai prediktor yaitu kadar hemoglobin yang tinggi, CPB yang memicu gangguan hemostasis, kadar fibrinogen yang rendah pascabedah, dan asidosis metabolik.¹⁵

Telah dilaporkan pula bahwa pasien yang mendapatkan terapi warfarin setelah bedah jantung penggantian katup mekanik lebih sensitif dalam respons terhadap terapi inisiasi dibandingkan kelompok pasien dengan indikasi terapi warfarin lainnya (nonbedah jantung).^{16,17,18,19} Sensitivitas tampaknya memanjang dan mengakibatkan kurang baiknya kontrol terhadap terapi selama periode 3 bulan pascabedah.²⁰ Setelah fase ini, sensitivitas diketahui kembali normal. Sehingga terdapat periode kritis dimana mungkin terapi warfarin akan berpotensi berisiko perdarahan untuk pasien, khususnya periode *loading* warfarin.

Terdapat variasi pula dimana sebagian pasien menunjukkan peningkatan sensitivitas, sementara yang lainnya tidak. Dengan demikian, dosis universal yang ditentukan seragam pada populasi ini juga bukan hal yang tepat. Menentukan dosis inisiasi pascabedah pada populasi Asia dapat dikatakan lebih sulit karena terdapat faktor pembedahan jantung dan perbedaan etnis yang belum banyak dipublikasikan.²¹ Pada saat inisiasi terapi warfarin, terdapat variabilitas interpasien dalam merespons terapi antikoagulan oral sehingga kebutuhan dosis inisiasi memiliki rentang yang lebar. Berbagai faktor seperti usia, berat badan, medikasi, asupan diet, penyakit penyerta, serta kekhasan etnis dan riwayat keluarga telah dilaporkan mempengaruhi variabilitas tersebut.^{22,23} Ketidaktepatan dalam penentuan dosis pada saat inisiasi terapi warfarin dapat menyebabkan pemberian antikoagulan yang berlebihan ataupun kurang. Oleh karena itu, pemilihan dosis inisiasi yang tepat merupakan hal yang penting. Pada fase inisiasi warfarin, diketahui bahwa heparin intravena diberikan pula secara *overlap* dan publikasi pengaruh lama *overlapping* dengan heparin terhadap perdarahan belum didapatkan.

Penelitian ini akan menganalisis faktor yang berpengaruh terhadap perdarahan pada pasien yang telah menjalani pembedahan. Penelitian akan dilaksanakan di RS Dr. Kariadi Semarang selama masa perawatan pascabedah.

1.2 Permasalahan Penelitian

Pasien pascabedah penggantian katup prostesis mekanik masih mempunyai risiko mengalami perdarahan khususnya pada periode awal pascabedah disebabkan peningkatan respons terhadap terapi warfarin atau faktor yang tidak berkaitan dengan warfarin. Perdarahan dapat berupa minor maupun mayor, dapat memperpanjang masa rawat inap, serta memberikan konsekuensi rekurensi pada periode selanjutnya sehingga membutuhkan penilaian faktor risiko dan penyesuaian dosis yang lebih intensif, serta menyebabkan

kematian, Hingga saat ini, hanya terdapat sedikit data mengenai faktor yang mempengaruhi komplikasi tersebut, khususnya pada populasi Asia.

Di RSDK penelitian tentang faktor yang mempengaruhi perdarahan pascabedah penggantian katup prostesis mekanik belum pernah dilakukan, oleh karena itu perlu diteliti lebih lanjut.

1.3 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan permasalahan penelitian maka disusunlah pertanyaan penelitian sebagai berikut : apa sajakah faktor yang berpengaruh terhadap perdarahan pascabedah penggantian katup prostesis mekanik di RS Dr. Kariadi Semarang?

1.4 Tujuan

1.4.1 Tujuan umum

Tujuan dari penelitian ini adalah diketahuinya faktor yang berpengaruh terhadap perdarahan medis setelah inisiasi warfarin pada pasien yang menjalani bedah penggantian katup prostesis mekanik selama perawatan di RS Dr. Kariadi.

1.4.2 Tujuan Khusus

Tujuan umum tersebut dirinci menjadi beberapa tujuan khusus yaitu mengetahui keluaran terkait perdarahan medis setelah inisiasi warfarin dan faktor yang berhubungan, antara lain :

- 1) Mengetahui pengaruh usia terhadap perdarahan medis setelah inisiasi warfarin pada pasien pascabedah penggantian katup prostesis mekanik.
- 2) Mengetahui pengaruh serum kreatinin terhadap perdarahan medis setelah inisiasi warfarin pada pasien pascabedah penggantian katup prostesis mekanik.

- 3) Mengetahui pengaruh hemoglobin terhadap perdarahan medis setelah inisiasi warfarin pada pasien pascabedah penggantian katup prostesis mekanik.
- 4) Mengetahui pengaruh hitung trombosit terhadap perdarahan medis setelah inisiasi warfarin pada pasien pascabedah penggantian katup prostesis mekanik.
- 5) Mengetahui pengaruh serum SGOT dan SGPT terhadap perdarahan medis setelah inisiasi warfarin pada pasien pascabedah penggantian katup prostesis mekanik.
- 6) Mengetahui pengaruh lamanya *overlapping* heparin terhadap perdarahan medis setelah inisiasi warfarin pada pasien pascabedah penggantian katup prostesis mekanik.
- 7) Mengetahui pengaruh antiplatelet terhadap perdarahan medis setelah inisiasi warfarin pada pasien pascabedah penggantian katup prostesis mekanik.
- 8) Mengetahui pengaruh dosis inisiasi warfarin terhadap perdarahan medis setelah inisiasi warfarin pada pasien pascabedah penggantian katup prostesis mekanik.
- 9) Mengetahui pengaruh nilai INR inisiasi terhadap perdarahan medis setelah inisiasi warfarin pada pasien pascabedah penggantian katup prostesis mekanik.

1.5 Manfaat

1.5.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Informasi yang dihasilkan dari penelitian ini akan memberikan pengetahuan mengenai pengaruh antara usia, serum kreatinin, hemoglobin, hitung trombosit, serum SGOT dan SGPT, lamanya *overlapping* heparin, antiplatelet, dosis inisiasi warfarin, dan nilai INR inisiasi terhadap perdarahan medis setelah inisiasi warfarin pascabedah penggantian katup prostesis mekanik.

1.5.2 Manfaat untuk layanan kesehatan

Data tentang perdarahan setelah dimulainya terapi warfarin diperlukan untuk merekomendasikan perkiraan dosis optimal terapi warfarin serta waktu yang tepat untuk pemeriksaan INR pada populasi pasien di RS Dr. Kariadi. Dalam hal ini dapat dipertimbangkan untuk menyesuaikan dosis terapi pada kondisi tertentu untuk mencegah perdarahan. Data tersebut dapat pula dipakai sebagai pertimbangan dalam penyusunan protokol perawatan pasien pascabedah jantung penggantian katup prostesis mekanik khususnya di RS Dr. Kariadi Semarang. Dengan demikian, perawatan pasien akan lebih efisien dan efektif.

1.6 Orisinalitas

Berdasarkan penelusuran pustaka dengan menggunakan kata kunci: *Asia, warfarin sensitivity, post mitral or aortic valve replacement, mechanical prosthetic valve, international normalized ratio (INR), bleeding* – yang dilakukan pada database PUBMED National Library of Medicine Institute of Health (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), database perpustakaan UI (<http://lib.ui.ac.id/opac/ui/>), perpustakaan UNDIP (<http://lib.fk.undip.ac.id/>), Cochrane library, dan ClinicalTrial.gov didapatkan empat penelitian yang terkait dengan penelitian ini seperti yang tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Penelitian yang telah ada sebelumnya mengenai faktor yang berhubungan dengan perdarahan pascabedah penggantian katup prostesis mekanik

No	Peneliti, Judul Publikasi, dan Jurnal	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1	Olson LM, Nei AM, Dierkhising RA, Joyce DL, and Nei SD. Warfarin-Induced Rapid Rise in INR Post-Cardiac Surgery Is Not Associated With Increased Bleeding Risk. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 00(0)	Subyek: 2342 pasien pascabedah jantung diobservasi dalam hal ada/tidak kenaikan INR ≥ 1 dalam 24 jam pascabedah kemudian dihubungkan dengan kejadian perdarahan, lama	Terdapat 56 kejadian perdarahan pada kelompok dengan kenaikan INR cepat ($n=752$) dan tidak ($n=1590$) setelah analisis univariat (HR 1.22; $P=0.549$) dan model multivariable (HR=1.24; $P=0.561$). Pada kelompok dengan kenaikan

		<p>masa rawat inap dan faktor yang mempengaruhinya. Desain: retrospektif, <i>single-center</i>.</p>	<p>INR cepat terdapat hubungan dengan masa rawat inap yang lebih lama setelah terapi warfarin (<i>discharge</i> HR=0.84;P=0.0002). Dosis warfarin yang memberikan kenaikan INR cepat adalah 5 mg. Faktor risiko kenaikan INR cepat adalah IMT rendah, jenis kelamin wanita, dan CCT.</p>
2	<p>Ogendo S.W.O. Warfarin-Related Bleeding Following Open Heart Surgery in Nairobi. East African Medical Journal Vol.78 No. 3 March 2001.</p>	<p>Subyek: 150 pasien paskabedah penggantian katup baik <i>repair</i> atau <i>replacement</i> dalam terapi warfarin yang mengalami perdarahan Desain: Studi kombinasi antara retrospektif (Juni 1973 – 31 Juli 1997) dan prospektif (1 Agustus 1997 – 1 Juni 2000).</p>	<p>Perdarahan yang terjadi sebanyak 31 kejadian dan semuanya minor yaitu epistaksis, menoragia, hematuria, perdarahan gusi, dan hemartrosis. Risiko terjadinya perdarahan yang pertama adalah 16%, sementara risiko perdarahan berikutnya meningkat sebesar 16.7%, 50%, dan 50% setelah perdarahan pertama, kedua, dan ketiga. Insidensi perdarahan minor sebesar 4.16%/pasien/tahun dan 50% terjadi pada setahun pertama atau menyusul perdarahan sebelumnya. Faktor risiko yang bermakna adalah jumlah katup yang diimplantasikan, lokasi katup, dan waktu kejadian perdarahan (p<0.05).</p>
3	<p>Lee J, Lee B, Kim K, Ahn H, Suh O, Lee M, et al. Factors Affecting Warfarin Therapy Following Cardiac Valve Surgery. Ann Pharmacother 2002;36:1845-50</p>	<p>Subyek: 127 pasien paskabedah penggantian katup di <i>Seoul National University Hospital</i> dianalisis pada hari pertama (inisiasi terapi warfarin dengan dosis umumnya sebesar 5 mg, beberapa diberikan dosis individual sesuai anjuran dokter) kemudian diperiksa <i>warfarin dose index</i> setelah pengobatan hari ketiga untuk menilai sensitivitas terhadap warfarin. Desain: analisis retrospektif</p>	<p>Faktor yang mempengaruhi inisiasi warfarin: berat badan, albumin serum, dan INR awal dimana WDI berkorelasi negatif dengan serum albumin awal (p<0.001) dan berat badan (p<0.05) dan berkorelasi positif dengan INR awal (p<0.01). WDI awal pasien yang mendapat amiodaron lebih tinggi secara bermakna (mean \pm SD 0.74 \pm 0.34) daripada tanpa amiodaron (0.46 \pm 0.22) (p < 0.001). Kesimpulan: Pasien dengan INR awal yang tinggi, kadar serum albumin yang rendah, dan mendapat amiodaron sebaiknya mendapat dosis warfarin yang lebih rendah.</p>
4	<p>Tyson K, Hutchinson N, Williams S and Scutt G.</p>	<p>Subyek: WDI diukur pada 41 subyek penelitian</p>	<p>Log WDI secara bermakna berhubungan dengan LVEF,</p>

<p>Identification of clinical factors predicting warfarin sensitivity after cardiac surgery. <i>Ther Adv Drug Saf</i> 1–10 DOI: 10.1177/2042098618776541</p>	<p>kemudian dihitung nilai WDI dan dihubungkan dengan parameter LVEF, CPB <i>time</i>, <i>cross-clamp time</i>, usia, serum albumin, dan konsentrasi <i>C-reactive protein</i>. Desain: kohort retrospektif observasional</p>	<p>CPB <i>time</i>, <i>cross-clamp time</i>, INR awal, dan terapi amiodaron ($p < 0.05$). Dengan model regresi linier, LVEF dan <i>cross-clamp time</i> menghasilkan variasi 41% dari log WDI ($R^2 = 0,41$), $p = 0,0002$). Menerapkan nilai <i>cutoff</i> log WDI $-0,349$ dibedakan antara pasien dengan INR > 4 dan yang tidak, dengan sensitivitas 75% dan spesifisitas 70%.</p>
--	--	---

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian-penelitian sebelumnya adalah:

- a. Faktor yang diidentifikasi merupakan populasi pasien Indonesia khususnya pasien di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- b. Menganalisis pengaruh lamanya *overlapping* dengan heparin terhadap perdarahan, dimana variabel ini belum pernah diteliti pada penelitian-penelitian sebelumnya.
- c. Mengidentifikasi kelompok pasien pascabedah penggantian katup prostesis mekanik dan BPAK dimana kelompok ini akan mendapatkan terapi antikoagulan bersamaan dengan antiplatelet.

-
- ¹ Al-Attar N, Johnston S, Jamous N, Mistry S, Ghosh E, Gangoli G, et al. Impact of bleeding complications on length of stay and critical care utilization in cardiac surgery patients in England. *Journal of Cardiothoracic Surgery* (2019) 14:64.
 - ² Liu J, Chen B, Zhang Y, Fang L, Xie B, Huang H, Liu H, et al. Mitral valve replacement via minimally invasive totally thoracoscopic surgery versus traditional median sternotomy: a propensity score matched comparative study. *Ann Transl Med* 2019;7(14):341.
 - ³ Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, et al. Morbidity of Bleeding After Cardiac Surgery: Is It Blood Transfusion, Reoperation for Bleeding, or Both? *Ann Thorac Surg* 2011;91:1780–90.
 - ⁴ Ogendo S.W.O. Warfarin-Related Bleeding Following Open Heart Surgery in Nairobi. *East African Medical Journal* Vol.78 No. 3 March 2001.
 - ⁵ Kim J, Jang I. Predictors of bleeding event among elderly patients with mechanical valve replacement using random forest model: A retrospective study. *Medicine* 2021;100:19(e25875).
 - ⁶ Shen AY, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2042-2048.
 - ⁷ Hanley JP. Warfarin Reversal. *J Clin Pathol* 2004;57:1132–1139. doi: 10.1136/jcp.2003.008904
 - ⁸ Wysowski DK, Nourjah P, and Swartz L. Bleeding complications with warfarin use. A prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med.* 2007;167(13):1414-1419.
 - ⁹ Horstkotte D. Abnormal cardiac anatomy and physiology. In: Butchart EG, Bodnar E, editors. *Thrombosis, embolism and bleeding*. London: ICR Publishers, UK; 1992. p. 31-69.
 - ¹⁰ Ozturk M, Ipekcib A, Kiyakb SK, Akdenizb YS, Aydinb Y, Ikizcelib I, and Soguta O. Bleeding Complications in Warfarin-Treated Patients Admitted to the Emergency Department. *J Clin Med Res.* 2019;11(2):106-113.
 - ¹¹ Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation.* 1994;89(2):635-41.
 - ¹² Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease: native and prosthetic; the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 suppl):457S-82S.
 - ¹³ Horstkotte D, Schulte HD, Bircks W, Strauer BE. Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St. Jude Medical prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(4):1136-45.
 - ¹⁴ Tettey M, Aniteye E, Sereboe L, Edwin F, Kotei D, Tamatey M, et al. Predictors of post operative bleeding and blood transfusion in cardiac surgery. *Ghana Medical Journal* 2009;43(2):71-76.
 - ¹⁵ Lopes CT, TR dos Santos, Brunori E, Moorhead S, Lopes J and Barros. Excessive bleeding predictors after cardiac surgery in adults: integrative review. *Journal of Clinical Nursing*, 24, 3046–3062, doi: 10.1111/jocn.12936
 - ¹⁶ Killilea TA, Eugene OR, White R, Coleman RW. Increased response to warfarin in valve replacement patients compared to PE/DVT patients (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:161..
 - ¹⁷ Rose JP, Rhin TL, Long SF. Warfarin sensitivity after mechanical heart valve replacement. *Pharmacotherapy* 1998;18:856-9.

-
- ¹⁸ Ageno, W, Turpie, A. Exaggerated initial response to warfarin following heart valve replacement. *Am J Cardiol* 1999; 84: 905–908.
- ¹⁹ Rahman, M, BinEsmael, T, Payne, N. Increased sensitivity to warfarin after heart valve replacement. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 397–401.
- ²⁰ Meijer, K, Kim, YK, Schulman, S. Decreasing warfarin sensitivity during the first three months after heart valve surgery: implications for dosing. *Thromb Res* 2010; 125: 224–229.
- ²¹ Chan TYK, Tsoi WC, Critchley JAJH. The determinants of warfarin requirement in Chinese patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992;1: 281-2.
- ²² Holford NHG. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin: understanding the dose–effect relationship. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:483-504.
- ²³ Shetty HGM, Fennerty AG, Routledge PA. Clinical pharmacokinetic considerations in the control of oral anticoagulant therapy. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:238-53.