

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia dan menjadi ancaman global yang signifikan bagi kesehatan masyarakat (Al'A ref *et al.*, 2019). Sekitar 31% dari seluruh angka kematian setiap tahunnya disebabkan oleh penyakit kardiovaskular, yang telah diidentifikasi oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai penyebab utama kematian di seluruh dunia (Abdolmanafi *et al.*, 2018). Salah satu jenis penyakit kardiovaskular yang sering ditemukan pada praktik klinis di rumah sakit, yaitu aritmia atau kondisi ritme abnormal jantung yang disebabkan oleh gangguan sistem elektrik jantung (Tzeis *et al.*, 2024). Jenis aritmia jantung yang paling umum terjadi dibandingkan jenis aritmia lainnya adalah atrial fibrilasi (Nesheiwat Z. *et al.*, 2023).

Atrial Fibrilasi (AF) merupakan takiaritmia supraventrikular yang ditandai oleh aktivasi atrium yang tidak teratur, sehingga menyebabkan penurunan fungsi mekanis atrium (PERKI, 2019). Kondisi tersebut timbul karena adanya gangguan pada aktivitas listrik di serambi (atrium) jantung yang mengakibatkan serambi bergetar (fibrilasi). Gangguan ini menyebabkan jantung memiliki aliran darah yang tidak teratur dan meningkatkan risiko trombosis. Stroke dan perdarahan dapat terjadi jika gumpalan darah tersebut terlepas dan menyumbat pembuluh darah. Faktor risiko seperti usia lanjut, hipertensi, penyakit jantung dan paru bawaan, serta konsumsi alkohol adalah beberapa faktor risiko yang mengakibatkan AF. Gejala yang dialami penderita AF dapat bervariasi, mulai dari tanpa gejala hingga keluhan seperti nyeri dada, takikardia, sesak napas, mual, pusing, keringat berlebihan serta kelelahan (Alshehri, 2019; Nesheiwat Z. *et al.*, 2023).

Prevalensi global AF telah meningkat dua kali lipat antara tahun 1990 hingga 2019, dengan jumlah kasus mencapai 59,7 juta pada tahun 2019 dan diperkirakan akan terus meningkat (Li *et al.*, 2022). Berdasarkan hasil penelitian *Global Burden of Disease Study* (GBD) tahun 2021, tingkat kejadian AF di Amerika Serikat berdampak pada 3-5 juta orang dan diprediksi akan meningkat hingga 8 juta orang

pada tahun 2050 seiring dengan bertambahnya usia populasi. Frekuensi kejadian AF di Eropa diperkirakan akan meningkat dari 8,8 juta menjadi 18 juta pada tahun 2060. Wilayah Asia diasumsikan mengalami AF pada tahun 2050 dengan jumlah setidaknya 72 juta orang, serta tingkat kejadian stroke akibat AF diperkirakan sebesar 3 juta orang (Kornej *et al.*, 2020). Prevalensi AF di Indonesia juga akan meningkat seiring dengan peningkatan populasi usia lanjut dari 7,74% pada tahun 2000-2005 menjadi 28,68% merujuk pada estimasi WHO tahun 2045-2050 (PERKI, 2019). Menurut Badan Pusat Statistik tahun 2019, penduduk Kota/Kabupaten Malang mencapai 1.749.780 penduduk. Berdasarkan rasio tersebut, didapati 7.000-8.500 kasus AF di Kota Malang (IRAMA RSSA, 2019).

Antikoagulan telah lama digunakan sebagai standar penatalaksanaan terapi AF (Alberts *et al.*, 2020). Antikoagulan adalah agen antitrombotik yang efektif, namun penggunaannya sering dihindari karena kekhawatiran mengenai risiko perdarahan (Pinzon *et al.*, 2017). Mengingat kemungkinan perdarahan yang bersifat minor atau mayor, pemberian antikoagulan memerlukan pemantauan rutin (Mende *et al.*, 2022). Pasien yang mendapatkan terapi antikoagulan *Direct Oral Anticoagulants* (DOACs)/ *Novel Oral Anticoagulants* (NOACs) memiliki kejadian perdarahan mayor dan perdarahan gastrointestinal lebih rendah dibandingkan dengan VKA, sehingga tidak terdapat perbedaan dalam risiko stroke atau kematian (Wang *et al.*, 2019). Pengobatan dengan NOACs memiliki tingkat kejadian perdarahan mayor sebesar 5%, seperti pasien yang menerima Dabigatran (0,5%), Rivaroxaban (2,5%), dan Apixaban (2,9%) (Paciaroni *et al.*, 2017).

Sebuah studi yang dilakukan oleh Departemen Hematologi di Brazzaville Congo dari tahun 2000-2016, menyatakan bahwa perdarahan juga diklasifikasikan menjadi dua berdasarkan tingkat keparahannya, yaitu perdarahan minor dan perdarahan mayor (Ngolet *et al.*, 2017). Gejala yang timbul akibat perdarahan minor seperti perdarahan pada jaringan lunak, petekie (bintik kecil berwarna ungu, merah, atau coklat pada kulit), vibices (garis merah akibat perdarahan kapiler), hemarthrosis, melena, hematemesis, hematuria, hemoptisis, epistaksis, perdarahan genital yang tidak memerlukan transfusi sel darah merah dan perdarahan retina tanpa disertai gangguan penglihatan, gusi berdarah saat menyikat gigi, mimisan,

serta perdarahan hebat atau mudah memar ketika mengalami cedera (Ngolet *et al.*, 2017; Piran & Schulman, 2019a). Manifestasi klinis perdarahan mayor, seperti perdarahan intrakranial (termasuk intraserebral, subarachnoid, serta hematoma subdural dan epidural) dan perdarahan gastrointestinal (Piran & Schulman, 2019b). Antikoagulan bekerja dengan menghambat proses pembekuan darah, sehingga tubuh menjadi lebih rentan terhadap kondisi perdarahan mulai dari cedera kecil hingga perdarahan yang signifikan. Setiap jenis antikoagulan memiliki mekanisme kerja yang berbeda, dan hal ini dapat mempengaruhi jenis dan tingkat keparahan perdarahan yang terjadi (Nelson & Alexander, 2019).

Golongan antikoagulan penghambat faktor Xa inhibitor dan vitamin K antagonist (VKA) berfungsi untuk mencegah trombogenesis pada AF (Huang *et al.*, 2022; (Vimalesvaran *et al.*, 2018). Sebuah studi *trial-level meta-analysis* menyatakan bahwa penggunaan NOACs, memiliki efek penurunan yang lebih signifikan pada risiko stroke, perdarahan intrakranial, dan risiko kematian apabila dibandingkan dengan Warfarin (Carnicelli *et al.*, 2022). Pemantauan kadar protrombin *Activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT)/ *protrombin time* (PT) perlu diperhatikan untuk mencegah perdarahan akibat penggunaan obat ini, meskipun persentase risikonya lebih kecil dibandingkan dengan VKA. Manifestasi klinis perdarahan akibat penggunaan faktor Xa inhibitor dapat bervariasi, diantaranya perdarahan gastrointestinal dapat ditandai dengan gejala seperti muntah darah atau tinja berwarna hitam. Manifestasi lainnya juga dapat berupa perdarahan intrakranial yang dapat muncul dengan gejala sakit kepala mendadak, kebingungan, atau kehilangan kesadaran (Connolly *et al.*, 2022; Piran & Schulman, 2019).

Antikoagulan VKA atau Warfarin yang bekerja dengan menghambat vitamin K *Epoxide Reductase Complex 1* (VKORC1) yang merupakan enzim penting untuk mengaktifkan vitamin K dalam tubuh, sehingga dapat mengurangi sintesis faktor pembekuan aktif. Sintesis faktor II, VII, IX, X di hati, serta protein S dan C (Patel *et al.*, 2024). Efek samping perdarahan sering ditemui pada pasien yang memulai terapi dengan menggunakan Warfarin, dengan demikian perlu diperhatikan penyesuaian dosis pemberian obat dan pemantauan nilai *International Normalized Ratio* (INR) (Tan & Lee, 2021). Manifestasi klinis perdarahan akibat

penggunaan Warfarin dapat terjadi dalam berbagai bentuk. Perdarahan gastrointestinal merupakan salah satu bentuk perdarahan yang paling sering terjadi, dengan gejala seperti hematemesis atau melena. Perdarahan *intracerebral* juga merupakan komplikasi serius yang dapat menyebabkan defisit neurologis permanen atau kematian. Manifestasi klinis lainnya mencakup hematuria, epistaksis yang sulit dihentikan, serta hematoma subkutan yang luas tanpa adanya trauma yang jelas (Senoo *et al.*, 2016).

Berdasarkan hasil studi pendahuluan yang telah dilakukan di Unit Rekam Medis Rumah Sakit Panti Waluya Sawahan, didapati 97 populasi pasien AF dengan periode tahun 2019-2024 menggunakan terapi antikoagulan faktor Xa inhibitor atau VKA. Penelitian mengenai analisis kejadian perdarahan penggunaan faktor Xa inhibitor dibandingkan VKA pada pasien AF belum banyak dikaji secara mendalam di Kota Malang, khususnya di Rumah Sakit Panti Waluya Sawahan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa kejadian perdarahan penggunaan faktor Xa inhibitor dibandingkan VKA pada pasien AF berdasarkan manifestasi klinis dan/atau data laboratorium, seperti nilai aPTT/ PT untuk pengobatan dengan faktor Xa inhibitor dan nilai INR untuk pengobatan dengan VKA.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Bagaimana perbandingan kejadian perdarahan pada pasien AF yang menggunakan faktor Xa inhibitor dibandingkan dengan VKA berdasarkan manifestasi klinis dan/atau data laboratorium di Rumah Sakit Panti Waluya Sawahan Malang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Untuk membandingkan kejadian perdarahan pada pasien AF yang menggunakan faktor Xa inhibitor dibandingkan dengan VKA berdasarkan manifestasi klinis dan/atau data laboratorium di Rumah Sakit Panti Waluya Sawahan Malang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

- a. Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan dalam bidang farmasi klinis, khususnya mengenai keamanan penggunaan antikoagulan faktor Xa inhibitor atau VKA sehingga dapat meminimalkan risiko kejadian perdarahan pada pasien AF.
- b. Hasil penelitian dapat menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

- a. Bagi Rumah Sakit, terutama tenaga medis yang bekerja di bidang farmasi, dapat meningkatkan kualitas pelayanan yang efektif secara optimal dan efisien sesuai dengan Formularium Rumah Sakit.
- b. Bagi Institusi, hasil data penelitian dapat digunakan sebagai referensi untuk pendidikan kefarmasian, serta mendorong kolaborasi antara Institusi Pendidikan dengan Rumah Sakit dalam penelitian klinis.
- c. Bagi Peneliti, dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian lanjutan terkait analisa kejadian perdarahan penggunaan faktor Xa inhibitor dibandingkan VKA pada pasien AF.
- d. Bagi Pembaca, dapat memberikan pemahaman tentang perbedaan risiko kejadian perdarahan serta mengetahui kelebihan dan kekurangan penggunaan faktor Xa inhibitor dibandingkan VKA pada pasien AF.