

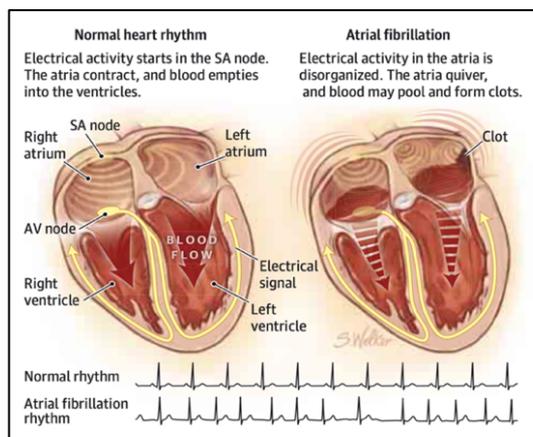
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Tentang Atrial Fibrilasi

##### 2.1.1 Definisi

Atrial Fibrilasi (AF) merupakan takiaritmia supraventrikular spesifik yang menyebabkan aktivasi atrium tidak terkoordinasi dan dapat mengganggu fungsi mekanis atrium (PERKI, 2014). Kondisi ini ditandai oleh aktivitas listrik yang tidak teratur dan cepat di atrium (ruang atas jantung) yang mengakibatkan kontraksi atrium menjadi tidak efisien serta mengganggu aliran darah ke ventrikel (Hindricks *et al.*, 2021). Pada elektrokardiogram (EKG), kondisi AF ditunjukkan oleh interval R-R yang tidak teratur dan ketidakjelasan gelombang P yang digantikan oleh gelombang fibrilasi atau osilasi cepat (January *et al.*, 2019).



**Gambar 2.1** Gambar EKG Normal Jantung dan Kondisi AF.

**Sumber:** (JAMA, 2015)

Jantung terdiri dari empat ruang, antara lain atrium kanan dan kiri (ruang atas) serta ventrikel kanan dan kiri (ruang bawah). Proses detak jantung yang normal dimulai dari atrium kanan oleh nodus sinoatrial (SA) yang menghasilkan impuls listrik dan menyebar ke seluruh otot jantung. Impuls ini menyebabkan atrium berkontraksi dan mendorong darah ke dalam ventrikel. Sinyal listrik kemudian diteruskan melalui nodus atrioventrikular (AV) dan menyebar ke otot sekitar ventrikel, sehingga

menimbulkan kontraksi pada ventrikel yang menyebabkan darah terpompa ke paru-paru dan seluruh tubuh. Impuls listrik yang tidak teratur menyebabkan detak jantung menjadi cepat dan tidak terkoordinasi pada kondisi AF. Fase ini dapat berlangsung dalam waktu singkat atau lama, sehingga darah tidak dipompa secara efisien oleh jantung (Thompson, 2015).

### 2.1.2 Epidemiologi

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).

### 2.1.3 Patofisiologi

AF adalah jenis aritmia jantung yang paling sering dijumpai dan cenderung bersifat progresif. Mekanisme dasar yang memicu terjadinya AF melibatkan aktivitas ektopi (*ectopic firing*), terutama di vena pulmonalis (VP) yang menyebabkan terjadinya *reentry*. Aktivitas ektopi sering kali berasal dari VP karena gangguan pada kanal ion, perubahan struktural, dan

pengaruh sistem saraf otonom. Disfungsi kanal natrium dan kalium dapat mengurangi periode refrakter, meningkatkan eksitabilitas miokardium, serta mendukung terjadinya *reentry* yang memicu AF (Nattel *et al.*, 2020).

Pada tingkat seluler, prinsip dasar AF mencakup perubahan pada kanal dan transportasi ion. Penurunan arus kalium masuk (*inward rectifier K<sup>+</sup> current/IK1*) atau peningkatan arus listrik “*pacemaker*” (If/Na<sup>+</sup> dan K<sup>+</sup>), menyebabkan sel atrium menjadi lebih aktif dan memicu terjadinya *ectopic firing*. Aritmia dapat dipicu karena *early afterdepolarizations* (EADs) yang disebabkan oleh pemanjangan durasi potensial aksi/*action potential duration* (APD) dan *delayed afterdepolarizations* (DADs) yang disebabkan oleh pelepasan kalium abnormal dari retikulum sarkoplasma. Pada tingkat jaringan, *reentry* terjadi jika terdapat ketidakseimbangan refrakter dan eksitabilitas atrium ((Giommi, 2021).

Perubahan pada struktur dan fungsi atrium (*remodeling*) memiliki peranan penting dalam perkembangan AF. *Electric remodeling* adalah perubahan ekspresi dan/atau fungsi kanal ion akibat AF yang menyebabkan pemendekan APD dan peningkatan risiko *ectopic firing*. *Structural remodeling* merupakan pembentukan jaringan parut (fibrosis) di atrium, yang mengganggu aliran listrik normal dan mempermudah terjadinya *reentry*. Perubahan aktivitas sistem saraf otonom juga dapat mempengaruhi kerentanan individu terhadap AF (Nattel *et al.*, 2020).

#### 2.1.4 Klasifikasi

Menurut pedoman terbaru dari *American Heart Association* (AHA) tahun 2023 dan *European Society of Cardiology* (ESC) tahun 2024, AF diklasifikasikan menjadi 5 kategori berdasarkan persentasi kejadian, durasi, dan terminasi spontan (Joglar *et al.*, 2024; Tzeis *et al.*, 2024b).

1. *First Diagnosed Atrial Fibrillation* merupakan AF yang belum pernah didiagnosis sebelumnya dan baru pertama kali terdeteksi, terlepas dari durasi atau ada tidaknya gejala. Kategori ini penting karena

memerlukan evaluasi menyeluruh untuk menentukan penyebab dan risiko komplikasi.

2. *Paroxysmal Diagnosed Atrial Fibrillation* didefinisikan sebagai AF yang berakhir secara spontan atau dengan intervensi dalam waktu 7 hari sejak onset terjadinya AF. Kondisi ini dapat terjadi berulang dengan frekuensi yang bervariasi.
3. *Persistent Atrial Fibrillation* adalah atrial AF yang berlangsung lebih dari 7 hari, termasuk kondisi yang diakhiri dengan kardioversi (baik dengan obat-obatan atau elektrik) setelah 7 hari atau lebih. Pasien dengan AF persisten sering memerlukan metode pengendalian irama yang lebih intensif.
4. *Long Standing Persistent Atrial Fibrillation* merupakan kondisi AF kontinu yang telah berlangsung selama 1 tahun atau lebih, dimana manajemen kontrol ritme sedang dilakukan. Pasien dalam kategori ini sering mengalami perubahan struktural atrium yang signifikan, yang dapat mempengaruhi keberhasilan pengobatan.
5. *Permanent Atrial Fibrillation* adalah situasi dimana kondisi aritmia telah diterima oleh pasien dan dokter. Pada tahap ini, upaya untuk mengembalikan dan/atau mempertahankan irama telah dihentikan. Aritmia di klasifikasikan sebagai 'AF persisten lama', jika strategi kontrol irama masih dilakukan.

Selain dari 5 kategori tersebut, yang terutama ditentukan oleh awitan dan durasi fasenya, menurut ciri-ciri dari pasien terdapat 3 kategori AF (PERKI, 2014).

1. AF sorangan (*lone*), yaitu AF tanpa disertai penyakit kardiovaskular lainnya, termasuk hipertensi, penyakit paru terkait atau abnormalitas jantung seperti pembesaran atrium kiri, dan usia <60 tahun.
2. AF non-valvular merupakan AF yang tidak terkait dengan penyakit reumatik mitral, katup jantung protease atau operasi perbaikan katup mitral.

3. AF sekunder adalah AF yang terjadi akibat kondisi primer yang menjadi pemicu AF seperti infark miokard akut, bedah jantung, pericarditis, miokarditis, hipertiroidisme, emboli paru, pneumonia atau penyakit paru akut lainnya. AF sekunder yang berkaitan dengan penyakit katup jantung disebut AF valvular.

#### 2.1.5 Faktor Risiko

AF adalah aritmia yang dapat meningkatkan risiko komplikasi serius seperti stroke dan gagal jantung. Identifikasi faktor risiko penting untuk dilakukan dalam upaya pencegahan dan pengelolaan AF, sehingga penanganan yang tepat dapat dilakukan sebagai upaya mengurangi dampak penyakit ini.

##### 1. Usia

Seiring dengan penambahan usia, risiko individu mengalami AF akan meningkat secara signifikan dan telah menjadi faktor risiko utama untuk perkembangan AF. Perubahan struktural dan fungsional jantung pada individu berusia di atas 65 tahun menyebabkan risiko terjadinya AF semakin besar (Heijman *et al.*, 2021).

##### 2. Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi menyebabkan peningkatan beban kerja jantung dan mengakibatkan perubahan struktural pada jantung. Hipertensi yang tidak terkontrol dapat mempercepat remodeling atrium, sehingga meningkatkan kemungkinan kondisi AF (Heijman *et al.*, 2021).

##### 3. Penyakit Jantung Koroner (PJK)

PJK ditandai dengan penyempitan arteri koroner, sehingga berkontribusi terhadap risiko AF. Iskemia miokardial yang terjadi akibat PJK dapat memicu perubahan pada jaringan jantung, yang dapat menyebabkan aritmia (January *et al.*, 2019).

##### 4. Diabetes Melitus (DM)

Penderita DM memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami AF dibandingkan dengan individu yang tidak menderita diabetes, karena

menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah dan saraf, serta meningkatkan risiko penyakit jantung (Chung *et al.*, 2020).

#### 5. Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)

PPOK menyebabkan hipoksia dan peningkatan tekanan dalam sirkulasi paru, yang dapat mempengaruhi fungsi jantung dan memicu aritmia. Peradangan sistemik yang terjadi pada PPOK dapat berkontribusi terhadap remodeling atrium (Joglar *et al.*, 2024).

#### 6. Merokok

Merokok menyebabkan peningkatan saraf simpatik, stress oksidatif, peradangan, dan fibrosis atrium. Pada individu dengan kondisi AF, merokok menyebabkan risiko tromboemboli dan mortalitas (kematian) (January *et al.*, 2019).

## 2.2 Penatalaksanaan AF

AF merupakan gangguan irama jantung yang paling banyak ditemukan, ditandai dengan aktivitas atrium yang tidak teratur dan cepat. Penatalaksanaan AF bertujuan untuk mengembalikan ritme sinus, mencegah komplikasi, dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Manajemen terapi AF secara umum meliputi kontrol irama, kendali laju, dan pencegahan tromboemboli (Hindricks *et al.*, 2021).

### 2.2.1 Kontrol Irama

Kontrol irama berfungsi untuk mengembalikan dan mempertahankan irama sinus normal. Metode ini dapat dilakukan melalui kardioversi elektrik atau pendekatan farmakologis. Obat antiaritmia seperti amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol, dan disopyramide sering digunakan untuk mempertahankan irama sinus. Penggunaan obat-obatan ini harus mempertimbangkan efek samping dan interaksi obat yang mungkin terjadi (January *et al.*, 2019). Kardioversi elektrik dapat digunakan sebagai manajemen kontrol irama selain penggunaan farmakologis, dengan cara menggunakan arus listrik kuat untuk mengembalikan irama sinus (Kirchhof *et al.*, 2016).

Ablasi kateter juga disarankan menjadi pilihan terapi yang baik, terutama untuk pasien dengan AF yang simtomatik dan refrakter terhadap terapi farmakologis. Ablasi kateter merupakan prosedur yang dilakukan untuk memperbaiki abnormalitas dari kelistrikan jantung seperti AF, *atrial flutter* (AFL), atau takikardia supraventrikular dengan merusak sebagian kecil otot jantung yang bertujuan untuk memutus rangkaian listrik yang tidak normal (Hirao, 2018).

### 2.2.2 Kendali Laju

Pengendalian laju denyut jantung bertujuan untuk memperlambat denyut ventrikel saat AF terjadi, sehingga dapat mengurangi gejala palpitasi, sesak napas, dan kelelahan (Van Gelder *et al.*, 2016). Kendali laju juga berfungsi agar ventrikel dapat mencapai laju optimal, biasanya <110 *bpm* saat istirahat. Golongan obat yang umum digunakan untuk kendali laju meliputi *beta-blocker*, *non-dihydropyridine calcium channel blocker* (NDCC), dan digoksin. Pemilihan terapi farmakologis harus mempertimbangkan komorbiditas dan kontraindikasi yang ada (Hindricks *et al.*, 2021).

### 2.2.3 Pencegahan Tromboemboli

AF dapat meningkatkan risiko stroke dan komplikasi tromboemboli lainnya, sehingga terapi antikoagulan merupakan komponen penting dalam tatalaksana AF untuk mencegah kejadian tromboembolitik terutama pada pasien dengan risiko stroke. Pengobatan antikoagulan oral VKA maupun DOACs seperti Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, dan Edoxaban direkomendasikan untuk pasien dengan risiko stroke sedang hingga tinggi. Pemilihan antikoagulan harus mempertimbangkan faktor risiko individual pasien, preferensi, dan kemungkinan terjadinya interaksi obat (Andrade *et al.*, 2020).

#### 2.2.4. Jenis Antikoagulan

##### 1. Antagonis Vitamin K/*Vitamin K Antagonist* (VKA) atau Warfarin

VKA telah lama digunakan dalam pencegahan stroke dan emboli sistemik pada pasien dengan AF, Warfarin merupakan satu-satunya obat yang termasuk dalam golongan ini. Warfarin bekerja dengan cara menghambat enzim VKORC1 yang penting dalam produksi faktor pembekuan darah yang bergantung pada vitamin K (faktor II, VII, IX, X) di hati, serta faktor pengatur koagulasi protein C dan protein S. Dengan menghambat produksi faktor-faktor tersebut, Warfarin mampu mengurangi kemampuan darah untuk membeku (koagulasi), sehingga menurunkan risiko trombotik yang dapat menyebabkan stroke (Patel *et al.*, 2024; San San Tan *et al.*, 2021).

Penggunaan Warfarin memerlukan pemantauan INR secara berkala untuk mencapai target terapeutik antara 2,0 hingga 3,0. Dosis awal dimulai dari 2,5-5 mg per hari yang disesuaikan berdasarkan hasil INR. Jika INR pasien <2,0 dosis warfarin dapat ditingkatkan secara bertahap, sebaliknya jika nilai INR >3,0 dosis warfarin perlu dikurangi atau dihentikan sementara untuk menghindari risiko perdarahan. Pemantauan INR secara berkala sangat penting karena Warfarin memiliki interaksi dengan makanan dan obat-obatan lain yang dapat mempengaruhi efektivitas dan keamanannya. Pada pasien dengan anemia (Hb <10 g/dL), penggunaan NOACs dikaitkan dengan risiko perdarahan yang lebih rendah dibandingkan dengan Warfarin, tanpa perbedaan dalam risiko stroke atau kematian (Patel *et al.*, 2024)

Warfarin bekerja sebagai antagonis vitamin K dengan menghambat enzim VKORC1, yang penting dalam aktivasi faktor pembekuan darah. Efek antikoagulan Warfarin tidak terjadi secara instan dan memerlukan waktu 3-5 hari untuk mencapai efek terapeutik maksimal. Secara farmakokinetik, Warfarin diabsorpsi dengan baik secara pemberian oral, memiliki volume distribusi yang kecil karena sebagian besar terikat pada protein plasma (albumin), dan dimetabolisme di hati oleh enzim CYP450 dan CYP2C9 yaitu variasi genetik pada gen ini dapat mempengaruhi

respons pasien terhadap obat. Metabolit Warfarin diekskresikan melalui urine dan feses dengan waktu paruh antara 20 - 60 jam (Ababneh *et al.*, 2021; Yao *et al.*, 2016). Kontraindikasi Warfarin pada kehamilan (terutama trimester pertama) karena risiko embriopati Warfarin, kecenderungan perdarahan yang tidak terkontrol, gangguan koagulasi yang berat, pasien yang baru menjalani operasi besar atau trauma, dan hipersensitivitas terhadap Warfarin (Ababneh *et al.*, 2021; Yao *et al.*, 2016).

## 2. Antikoagulan Oral Baru/*Novel Oral Anticoagulants* (NOACs)

NOACs merupakan generasi baru antikoagulan yang lebih unggul dibandingkan dengan VKA ditinjau dari onset kerja yang lebih cepat, efek antikoagulasi yang dapat diprediksi, interaksi obat yang lebih sedikit, serta tidak memerlukan monitoring rutin. Golongan NOACs memiliki efektivitas yang sama dibandingkan Warfarin dalam pencegahan stroke pada AF, dengan profil keamanan yang lebih baik terutama terkait risiko perdarahan intrakranial (Steffel *et al.*, 2021).

### a. Rivaroxaban

Rivaroxaban adalah penghambat faktor Xa yang mencegah trombogenesis tanpa memerlukan bantuan kofaktor antithrombin. Dosis Rivaroxaban yang umum digunakan untuk pencegahan stroke dan emboli sistemik pada pasien dengan AF adalah 20 mg sekali sehari, diminum bersama makanan pada malam hari. Pada pasien dengan gangguan ginjal sedang (*CrCl* 30-49 mL/menit), dosis harus dikurangi menjadi 15 mg sekali sehari, diminum bersama makanan pada malam hari. Penggunaan Rivaroxaban tidak dianjurkan untuk pasien dengan *creatinine clearance/CrCl* <15 mL/menit (Joglar *et al.*, 2024).

Rivaroxaban menghambat secara selektif dan reversibel faktor Xa, yang merupakan enzim kunci dalam jalur koagulasi yang mengkatalisis konversi protrombin menjadi trombin. Farmakodinamika Rivaroxaban menunjukkan efek yang dapat diprediksi dengan onset aksi yang cepat setelah pemberian oral. Penghambatan faktor Xa sebesar 20-61% terjadi

dalam waktu 1-4 jam setelah dikonsumsi dengan efek terapeutik yang bertahan selama 5-12 jam. Obat ini juga memperpanjang waktu *activated partial thromboplastin time* (aPTT) dan protrombin/*prothrombin time* (PT) berdasarkan dosis penggunaannya. Rivaroxaban tidak mempengaruhi agregasi platelet secara langsung, sehingga efek antikoagulasinya lebih spesifik dibandingkan penggunaan VKA (Vimallesvaran *et al.*, 2018).

Farmakokinetik Rivaroxaban memiliki bioavailabilitas tinggi (80-100% pada dosis 10 mg) dengan puncak konsentrasi plasma 2-4 jam setelah dikonsumsi. Sekitar 90% Rivaroxaban terikat pada protein plasma (terutama albumin) dan dimetabolisme di hati melalui enzim sitokrom P450 (CYP3A4/5, CYP2J2) dan mekanisme independen CYP. Metabolisme Rivaroxaban terjadi melalui dua jalur utama, yaitu degradasi oksidatif dari bagian *morpholinone* (melalui CYP450) dan hidrolisis ikatan amida yang berbeda (*CYP-independent*). Peran enzim CYP450 dalam metabolisme Rivaroxaban sebagai penginduksi yang akan mempengaruhi farmakokinetik obat. Sekitar 33% dari dosis Rivaroxaban akan diekskresikan dalam bentuk aktif melalui ginjal, sementara sisanya mengalami biotransformasi di hati sebelum dieleminasi melalui feses. Waktu paruh eliminasi berkisar 5-9 jam pada individu muda dan meningkat menjadi 11-13 jam pada lansia. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, eliminasi obat melambat sehingga dosis perlu disesuaikan untuk mengurangi risiko perdarahan (Bratsos, 2019; Vimallesvaran *et al.*, 2018).

Rivaroxaban diindikasikan untuk pencegahan stroke dan emboli sistemik pada pasien dengan AF, serta pengobatan dan pencegahan kekambuhan *deep vein thrombosis* (DVT) dan *pulmonary embolism* (PE). Obat ini juga digunakan untuk profilaksis tromboemboli vena pasca operasi ortopedi mayor, seperti penggantian sendi lutut atau pinggul. Kontraindikasi Rivaroxaban pada pasien dengan perdarahan aktif, gangguan hati berat yang berhubungan dengan koagulopati, insufisiensi ginjal berat dengan *CrCl* <15 mL/menit, serta pasien yang hipersensitivitas terhadap komponen obat ini. Penggunaan pada wanita hamil dan ibu

menyusui juga harus dihindari karena potensi risiko terhadap janin dan bayi (January *et al.*, 2014; Vimallesvaran *et al.*, 2018).

b. Apixaban

Apixaban merupakan inhibitor faktor Xa langsung yang bersifat reversibel, menghambat faktor Xa bebas dan yang terikat dalam bekuan darah dengan selektivitas 30.000 kali lipat dibandingkan dengan protease koagulasi lainnya. Faktor Xa bereperan dalam mengubah protrombin menjadi trombin, yang selanjutnya mengubah fibrinogen menjadi fibrin atau komponen utama pembentukan trombus. Obat ini tidak memerlukan kofaktor (antirombin III) dalam mekanisme kerjanya dan tidak memberikan dampak signifikan terhadap agregasi trombosit (Byon *et al.*, 2019; Kustos & Fasinu, 2019).

Dosis Apixaban yang direkomendasikan untuk pasien dengan AF adalah 5 mg dua kali sehari, tetapi pada kondisi tertentu seperti usia  $\geq 80$  tahun, berat badan  $\leq 60$  kg, atau kreatinin serum  $\geq 1,5$  mg/dL dosis dapat dikurangi menjadi 2,5 mg dua kali sehari. Dosis terapi pada pasien DVT dan PE adalah 10 mg dua kali sehari selama 7 hari pertama, diikuti dengan 5 mg dua kali sehari sebagai terapi lanjutan. Pencegahan rekuren DVT dan PE setelah minimal 6 bulan terapi awal, dosis yang dianjurkan adalah 2,5 mg dua kali sehari. Penyesuaian dosis ini bertujuan untuk menjaga efektivitas antikoagulasi sambil meminimalkan risiko efek samping seperti perdarahan (Healey *et al.*, 2024; Yao *et al.*, 2016).

Apixaban memiliki mekanisme kerja farmakodinamik dengan menghambat secara selektif dan reversibel faktor Xa, yaitu enzim kunci dalam jalur koagulasi yang mengubah prothrombin menjadi trombin. Penghambatan ini mengurangi produksi trombin, sehingga mencegah fibrin dan bekuan darah. Dalam hal farmakokinetik, Apixaban memiliki bioavailabilitas sekitar 50% dan mencapai konsentrasi plasma puncak dalam 3-4 jam setelah pemberian. Obat ini dimetabolisme terutama oleh enzim CYP3A4/5 di hati, dengan waktu paruh eliminasi sekitar 12 jam. Ekskresi Apixaban terjadi melalui feses (75%) dan urine (25%) (Healey *et*

*al.*, 2024). Obat ini dikontraindikasikan pada pasien dengan perdarahan aktif yang signifikan, hipersensitivitas terhadap Apixaban, atau gangguan hati berat yang terkait dengan koagulopati. Penggunaannya juga tidak dianjurkan pada pasien dengan  $CrCl < 15$  mL/menit (Byon *et al.*, 2019; Healey *et al.*, 2024).

#### 2.2.5 Tatalaksana Non-Farmakologi

Penatalaksanaan non-farmakologi juga berperan penting dilakukan dalam pencegahan dan pengobatan pada AF untuk menghindari keparahan atau komplikasi yang serius (Joglar *et al.*, 2024).

##### 1. Ablasi Kateter

Ablasi kateter merupakan prosedur yang dilakukan untuk memperbaiki abnormalitas dari kelistrikan jantung seperti AF, AFL, atau takikardia supraventrikular dengan merusak sebagian kecil otot jantung yang bertujuan untuk memutus rangkaian listrik yang tidak normal. Ablasi kateter dapat menjadi pilihan yang efektif bagi pasien dengan AF simtomatik yang refrakter terhadap obat (Tzeis *et al.*, 2024b).

##### 2. Modifikasi Gaya Hidup

Modifikasi gaya hidup dapat membantu mengurangi frekuensi dan durasi kejadian AF, diantaranya penurunan berat badan pada pasien AF dengan obesitas, pengendalian tekanan darah pada pasien dengan kondisi hipertensi, mengurangi atau menghentikan konsumsi alkohol dan kafein yang berlebihan, serta olahraga secara teratur untuk meningkatkan kesehatan jantung dan mengurangi risiko AF (Joglar *et al.*, 2024).

##### 3. Manajemen Faktor Risiko

Manajemen faktor risiko seperti hipertensi, DM, OSA, PJK juga penting dilakukan untuk mengurangi dan mencegah gejala atau komplikasi yang berat, terutama perdarahan (Kirchhof *et al.*, 2016).

## 2.3 Tinjauan Tentang Efek Samping Perdarahan Penggunaan Antikoagulan

Perdarahan adalah efek samping paling umum dan serius dari penggunaan antikoagulan. Perdarahan yang terjadi dapat bersifat mayor atau minor meliputi perdarahan intrakranial, gastrointesitinal, dan lainnya (Ball, 2017; Kjerpeseth Id *et al.*, 2019). Pasien dengan pemberian NOACs didapati lebih rendah mengalami kejadian perdarahan mayor dan perdarahan saluran pencernaan dibandingkan dengan terapi Warfarin, sehingga tidak ada perbedaan dalam risiko stroke iskemik/sistem embolik maupun kematian (Wang *et al.*, 2019). Pemberian terapi dengan NOACs memiliki peningkatan kejadian mayor sebesar 5%. Tingkat perdarahan pada pasien yang menerima dabigatran (0,5%), Rivaroxaban (2,5%), dan apixaban (2,9%) (Paciaroni *et al.*, 2017). Perdarahan dalam konteks terapi antikoagulan pada pasien dengan AF tidak hanya mencakup perdarahan mayor, namun juga perdarahan minor. Berdasarkan studi observasional dari KiCS-AF *registry* oleh Ueda, perdarahan didefinisikan sebagai efek samping antitrombotik yang ditunjukkan melalui manifestasi seperti gusi berdarah, mimisan, hematom, atau memar berat setelah cedera ringan (Ueda *et al.*, 2024)

### 2.3.1. Klasifikasi

Sebuah studi yang dilakukan oleh Departemen Hematologi di Brazzaville Congo dari tahun 2000-2016, menyatakan bahwa perdarahan diklasifikasikan menjadi dua berdasarkan tingkat keparahannya (Ngolet *et al.*, 2017).

1. 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, dan epistaksis (Ngolet *et al.*, 2017; Piran & Schulman, 2019a).

2. Perdarahan mayor melibatkan organ utama, termasuk perdarahan pada sistem saraf pusat (intrakranial atau epidural), perikardial, serta perdarahan gastrointestinal (Kovacs *et al.*, 2015).

### 2.3.2. Efek Samping Perdarahan Penggunaan Antikoagulan

#### 1. Warfarin

Sejak tahun 1950, Warfarin telah digunakan sebagai terapi lini pertama hingga munculnya obat antikoagulan baru (NOACs). Dalam praktik klinis penggunaannya memiliki beberapa keterbatasan seperti rentang terapi yang sempit berdasarkan nilai INR, memerlukan pemantauan rutin, memiliki banyak interaksi obat terutama melalui CYP2C9, serta adanya pembatasan diet dan profil keamanan klinis yang rendah. Warfarin tetap menjadi terapi lini pertama untuk pasien AF yang disertai stenosis mitral reumatik sedang hingga berat atau katup jantung mekanik. Studi klinis menunjukkan bahwa rentang target INR yang direkomendasikan adalah 2,0-3,0 sedangkan risiko perdarahan meningkat secara signifikan ketika INR >4 (Joglar *et al.*, 2024).

Warfarin bekerja dengan menghambat siklus reduksi vitamin K yang diperlukan dalam aktivasi faktor koagulasi II, VII, IX, dan X. Hambatan ini menyebabkan gangguan pembekuan darah, yang meningkatkan risiko perdarahan. Sifat farmakokinetik Warfarin yang memiliki waktu paruh panjang serta variasi respons individu terhadap dosis juga menyebabkan fluktuasi INR yang dapat meningkatkan risiko perdarahan. Risiko perdarahan ini meningkat pada pasien usia lanjut terutama pada pasien dengan usia  $\geq 75$  tahun, hipertensi tidak terkontrol (sistolik >160 mmHg) yang meningkatkan risiko perdarahan intraserebral, riwayat stroke atau perdarahan sebelumnya, serta gangguan fungsi ginjal dan hati. Faktor-faktor ini harus diperhitungkan dalam pengambilan keputusan klinis sebelum dan selama penggunaan Warfarin (Senoo *et al.*, 2016).

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 intraserebral 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).

Pemantauan nilai INR penting dilakukan karena INR yang terlalu tinggi  $>3$  meningkatkan risiko perdarahan, sedangkan INR yang terlalu rendah meningkatkan risiko tromboemboli. Parameter lain yang dapat digunakan adalah hemoglobin dan hematokrit untuk mendeteksi perdarahan kronis, serta *time in therapeutic range* (TTR), yang mengevaluasi proporsi waktu INR pasien berada dalam rentang terapeutik yang aman (2,0–3,0). Pasien dengan nilai TTR  $<50\%$  memiliki risiko perdarahan yang lebih tinggi (Ababneh *et al.*, 2021; Senoo *et al.*, 2016).

## 2. Rivaroxaban

Rivaroxaban adalah inhibitor faktor Xa yang bekerja dengan menghambat jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik. Meskipun penggunaannya memiliki keuntungan dibandingkan Warfarin karena tidak memerlukan pemantauan INR, Rivaroxaban dapat meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal. Dalam studi ROCKET-AF, Rivaroxaban dikaitkan dengan risiko perdarahan mayor yang setara dengan Warfarin, tetapi dengan angka perdarahan intrakranial yang lebih rendah. Perdarahan gastrointestinal lebih sering terjadi pada pasien yang menggunakan Rivaroxaban dibandingkan dengan Warfarin (Andrade *et al.*, 2020; Kovacs *et al.*, 2015).

Manifestasi klinis perdarahan akibat penggunaan Rivaroxaban 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. Gejala lain yang mungkin terjadi adalah perdarahan subkutan yang ditandai dengan munculnya memar yang tidak biasa, serta perdarahan dari saluran kemih yang dapat terlihat dari urine berwarna merah atau kecoklatan. Pemantauan kadar protrombin aPTT/PT perlu diperhatikan untuk mencegah perdarahan akibat penggunaan obat ini, meskipun persentasenya lebih kecil dibandingkan dengan Warfarin (Connolly *et al.*, 2022; Piran & Schulman, 2019a).

### 3. Apixaban

Apixaban merupakan salah satu antikoagulan oral langsung (DOAC) yang banyak digunakan untuk mencegah stroke dan emboli sistemik pada pasien AF non-valvular. Apixaban menunjukkan profil keamanan yang lebih baik dengan risiko perdarahan mayor yang lebih rendah dibandingkan Warfarin, termasuk perdarahan intrakranial dan *gastrointestinal* (GI). Studi observasional dan uji klinis acak seperti ARISTOTLE-AF menunjukkan bahwa Apixaban secara signifikan mengurangi kejadian perdarahan mayor dibandingkan Warfarin, dengan angka kejadian perdarahan mayor sebesar 2,13% per tahun pada kelompok Apixaban versus 3,09% pada kelompok Warfarin. Selain itu, perdarahan intrakranial, yang merupakan komplikasi paling fatal, juga lebih rendah pada pengguna Apixaban. Namun, perdarahan GI masih dilaporkan sebagai efek samping yang relatif sering, meskipun insidensinya lebih rendah dibandingkan Rivaroxaban (Joglar *et al.*, 2024).

Sebuah studi kohort retrospektif oleh Fralick membandingkan Apixaban dengan Rivaroxaban dan menemukan bahwa Apixaban memiliki risiko perdarahan GI 48% lebih rendah. Faktor risiko yang meningkatkan kemungkinan perdarahan pada pasien yang menggunakan Apixaban meliputi usia >75 tahun, gangguan fungsi ginjal (CrCl <30 mL/menit), penggunaan obat antiplatelet bersamaan, dan riwayat perdarahan sebelumnya. Meskipun Apixaban tidak memerlukan pemantauan rutin seperti Warfarin, perlu diwaspadai tanda-tanda perdarahan terutama pada

populasi berisiko tinggi. Secara keseluruhan, Apixaban merupakan pilihan antikoagulan yang efektif dan relatif aman pada pasien AF dengan risiko perdarahan yang lebih rendah dibandingkan antikoagulan lain seperti Warfarin dan Rivaroxaban (Fralick *et al.*, 2020). Pemantauan kadar protrombin aPTT/PT perlu diperhatikan untuk mencegah perdarahan akibat penggunaan obat ini, meskipun persentase risikonya lebih kecil dibandingkan dengan Warfarin (Connolly *et al.*, 2022; Piran & Schulman, 2019a).

### 2.3.3. *International Normalized Ratio (INR)*

*International Normalized Ratio (INR)* adalah komponen penting dalam terapi koagulan karena dapat menyebabkan darah sulit membeku, yang berisiko membuat perdarahan sulit dihentikan. Fungsi INR adalah untuk mengontrol dosis pemberian terapi koagulan agar tidak berlebihan, sehingga efek samping perdarahan berlebihan dapat dicegah (Kemenkes, 2023). INR dikembangkan oleh WHO dan *International Committee on Thrombosis and Haemostasis (ICTH)* pada tahun 1983 untuk menstandarisasi pengukuran waktu protrombin (PT) di seluruh dunia. Nilai normal INR berkisar 2-3, apabila lebih dari rentang tersebut maka menandakan terjadi perdarahan (Dorgalaleh *et al.*, 2021; January *et al.*, 2019).

INR memiliki konsep menyediakan metode standar dalam menilai aktivitas antikoagulan yang tidak bergantung pada variasi sensitivitas reagen tromboplastin yang digunakan di laboratorium. Sebelum adanya INR, hasil PT dari laboratorium yang berbeda sulit dibandingkan karena adanya perbedaan dalam reagen yang digunakan (Patel *et al.*, 2024). INR digunakan untuk memantau terapi *Warfarin* dan antikoagulan oral antagonis vitamin K lainnya untuk memastikan bahwa pasien menerima dosis antikoagulan yang cukup dalam mencegah pembekuan darah, namun tidak dalam rentang terlalu tinggi sehingga dapat meningkatkan risiko perdarahan (Steffel *et al.*, 2021).

Interpretasi nilai INR sangat penting dalam manajemen terapi antikoagulan pada pasien AF. INR dihitung berdasarkan rasio waktu protrombin pasien dibandingkan dengan waktu standar protrombin normal (Lip *et al.*, 2018).

#### 2.3.4. *Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)/ Prothrombin Time (PT)*

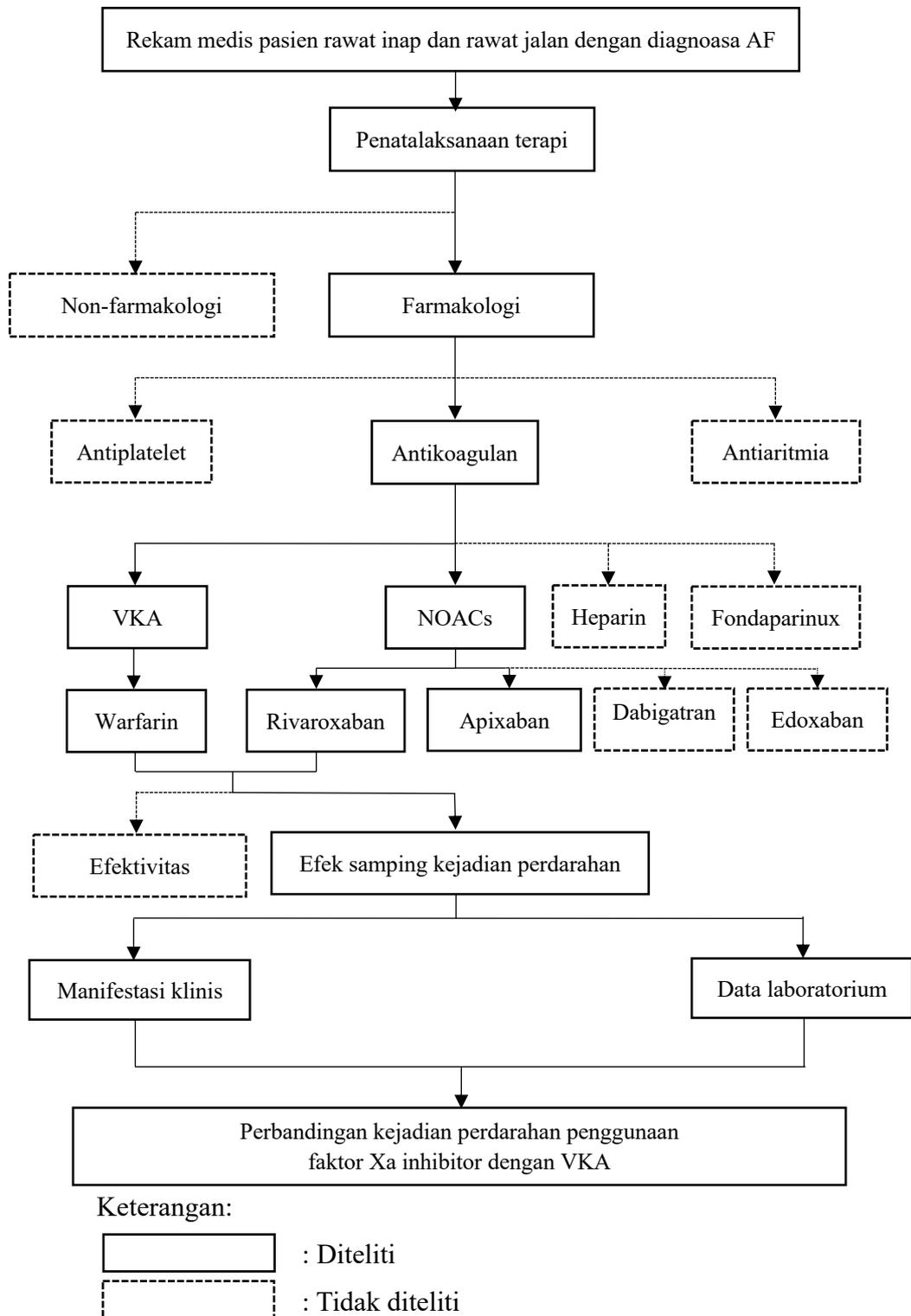
*Prothrombin time* (PT) adalah lama waktu pengujian pada pembekuan darah di jalur faktor jaringan (*extrinsic pathway*) untuk menghasilkan “ledakan trombin” dan jalur umum akhir (*common pathway*). *Activated partial thromboplastin time* (aPTT) merupakan suatu pengujian lama waktu pembekuan darah di jalur aktivasi kontak (*intrinsic pathway*) (Misnah *et al.*, 2016). Parameter aPTT/PT merupakan pemeriksaan darah yang digunakan untuk menilai status koagulasi pasien. Kedua pemeriksaan ini berperan dalam mengidentifikasi kemungkinan gangguan pada proses pembekuan darah, sehingga dapat membantu dalam menentukan penyebab kelainan perdarahan atau koagulopati (Arnouk *et al.*, 2020; Levy *et al.*, 2014).

Pemeriksaan aPTT bertujuan untuk mengukur waktu dalam satuan detik yang diperlukan hingga terbentuknya bekuan darah setelah penambahan kalsium klorida dan tromboplastin pada sampel plasma pasien. Pemeriksaan PT dilakukan dengan mengukur waktu dalam satuan detik yang dibutuhkan hingga plasma darah membentuk bekuan setelah penambahan kalsium tromboplastin ke dalam sampel plasma. Proses pembekuan ini terjadi akibat interaksi antara faktor jaringan, kalsium, dan fosfolipid (Vig *et al.*, 2023).

Rivaroxaban dan Apixaban merupakan antikoagulan oral langsung (NOAC) yang bekerja dengan menghambat faktor Xa yang berperan dalam pembentukan trombin dan fibrin (dua komponen utama dalam proses pembekuan darah) (AHA, 2024). Efek Rivaroxaban dapat memperpanjang waktu aPTT/PT, tetapi nilai pemeriksaan ini tidak selalu berhubungan langsung dengan kadar obat dalam darah, serta hubungan antara hasil

PT/aPTT dan konsentrasi Rivaroxaban tidak bersifat linier (Yuan *et al.*, 2023). Rentang nilai normal aPTT 30-40 detik dan nilai PT 10-15 detik (Hoffbrand & Moss, 2016). Pemanjangan atau peningkatan rentang aPTT/PT dapat meningkatkan risiko terjadinya perdarahan (KEMKES, 2019).

## 2.4 Kerangka Konsep



**Gambar 2.3** Kerangka Konsep

## 2.5 Hipotesis

Analisis kejadian perdarahan penggunaan faktor Xa inhibitor dibandingkan VKA pada pasien AF menunjukkan bahwa salah satu obat memiliki perbedaan efek samping kejadian perdarahan ditinjau dari manifestasi klinis dan/atau data laboratorium. Hipotesis yang dapat disimpulkan adalah sebagai berikut:

1.  $H_0$  = Penggunaan faktor Xa inhibitor tidak ada perbedaan signifikan efek samping perdarahan dibandingkan VKA pada pasien AF ditinjau dari manifestasi klinis dan/atau data laboratorium.
2.  $H_1$  = Penggunaan faktor Xa inhibitor ada perbedaan signifikan efek samping perdarahan dibandingkan VKA pada pasien AF ditinjau dari manifestasi klinis dan/atau data laboratorium.

## 2.6 Jurnal Penelitian Terdahulu

No.	Judul Penelitian	Peneliti	Tahun	Metode	Hasil
1.	<i>Oral Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation Patients at High Stroke and Bleeding Risk</i>	Tatjana S. Potpara, Gregory Y.H. Lip	2015	<i>Literature review</i> yang menganalisis berbagai studi mengenai keamanan penggunaan antikoagulan pada pasien AF dengan risiko tinggi stroke dan perdarahan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faktor Xa inhibitor memiliki risiko perdarahan intrakranial yang lebih rendah dibandingkan VKA tetapi berisiko lebih tinggi menyebabkan perdarahan gastrointestinal</li> <li>- Pasien usia lanjut dan dengan penyakit ginjal memiliki risiko lebih tinggi mengalami efek samping perdarahan</li> </ul>
2.	<i>Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation</i>	Xiaoxi Yao, PhD; Neena S. Abraham, MD, et al.	2016	Retrospektif berbasis <i>database</i> dengan analisis <i>propensity score matching</i> untuk menyeimbangkan karakteristik antara	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faktor Xa inhibitor memiliki risiko stroke dan perdarahan mayor yang serupa dengan VKA</li> <li>- Semua NOACs memiliki risiko lebih rendah untuk perdarahan intrakranial dibandingkan VKA</li> </ul>

No.	Judul Penelitian	Peneliti	Tahun	Metode	Hasil
				kelompok pasien yang menggunakan Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, dan Warfarin	
3.	<i>Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy</i>	Siavash Piran, Sam Schulman	2019	<i>Literature review</i> yang membahas strategi manajemen perdarahan pada pasien yang menerima terapi antikoagulan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perdarahan gastrointestinal lebih sering terjadi pada pasien yang menggunakan Rivaroxaban dan dabigatran dibandingkan Warfarin</li> <li>- Pengobatan perdarahan pada pengguna Warfarin melibatkan vitamin K dan <i>prothrombin complex concentrate</i> (PCC), sementara pengguna NOACs dapat menggunakan antidot spesifik seperti idarucizumab (Dabigatran) atau</li> </ul>

No.	Judul Penelitian	Peneliti	Tahun	Metode	Hasil
					andexanet alfa (Rivaroxaban dan Apixaban)
4.	<i>Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation</i>	Olivier Hanon, Jean-Sébastien Vidal <i>et al.</i>	2020	Observasional prospektif kohort yang dilakukan di 33 pusat geriatri di Prancis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rivaroxaban memiliki risiko perdarahan mayor lebih rendah dibandingkan VKA</li> <li>- Risiko perdarahan intrakranial lebih rendah pada Rivaroxaban dibandingkan VKA</li> <li>- Perdarahan gastrointestinal tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara Rivaroxaban dan VKA</li> <li>- Mortalitas semua penyebab lebih rendah pada Rivaroxaban dibandingkan VKA</li> </ul>