

Pemantauan Penggunaan Antikoagulan terhadap Perubahan Nilai aPTT pada Pasien Kardiovaskuler

Masita W. Suryoputri, Nialiana E. Endriastuti, Dewi L. Ilma, Chintia R. Dewi, Dwi A. Astuti

Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Indonesia

Abstrak

Antikoagulan merupakan obat pengencer darah untuk mencegah pembentukan dan perkembangan trombus pada aliran darah. Warfarin dan heparin termasuk antikoagulan generasi lama. Rivaroxaban, edoxaban, dabigatran, dan apixaban termasuk antikoagulan generasi baru. Obat ini memerlukan monitor yang ketat karena berindeks terapi sempit, dan memiliki potensi efek samping obat berupa perdarahan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh penggunaan antikoagulan terhadap perubahan nilai aPTT dan mengetahui adanya kejadian *adverse drug reaction* (ADR) pada pasien kardiovaskuler di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Metode penelitian ini dilakukan dengan rancangan deskriptif *observational retrospektif*, serta pengumpulan data didapat dari data rekam medis pasien rawat inap penyakit kardiovaskuler. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa responden paling banyak terdiagnosis miokard infark sebesar 39,9%, berusia 20–60 tahun (44%) dan paling banyak berjenis kelamin laki-laki (69,8%). Penggunaan antikoagulan yang digunakan pada responden penelitian ini, antara lain: heparin i.v. (64,70%), warfarin oral (14,11%), fondaparinux i.v. (18,86%), rivaroxaban oral (1,17%), dan enoxaparin oral (1,17%). Kejadian ADR yang timbul pada pasien yang menggunakan antikoagulan UFH mengalami hematuria (56,52%), epistaksis (13,04%), melena (13,04%), batuk berdarah (8,7%), hematemesis (4,35%), dan gusi berdarah (4,35%). Sedangkan pasien yang menggunakan antikoagulan fondaparinux mengalami hematuria (66,67%), epistaksis (11,11%), hematemesis (11,11%), dan gusi berdarah (11,11%). Hasil *paired t-test* menunjukkan terdapat pengaruh perubahan nilai aPTT setelah penggunaan antikoagulan heparin ($p < 0,05$), dan kejadian ADR antikoagulan yang paling banyak timbul adalah hematuria. Penggunaan antikoagulan heparin dapat mengubah nilai aPTT sehingga perlu adanya monitoring tanda gejala perdarahan lebih lanjut.

Kata kunci: antikoagulan, aPTT, kardiovaskular

Monitoring the Effect of Anticoagulant Use on aPTT Values in Cardiovascular Patients

Abstract

Anticoagulants are blood-thinning drug that prevent the creation and progression of thrombi in the bloodstream. Old-generation anticoagulants include warfarin and heparin. Rivaroxaban, edoxaban, dabigatran, and apixaban are new-generation anticoagulants. This drug requires close monitoring because it has a narrow therapeutic index and has the potential for side effects in the form of bleeding. The purpose of this study was to determine the effect of anticoagulant use on alteration of aPTT values and to determine the occurrence of adverse drug reactions in cardiovascular patients at Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto Regional Hospital. This research method was carried out with *deskriptif observational retrospektif* design. Data collection was obtained from medical record of inpatients with cardiovascular disease. The results of this study indicate that most respondents were diagnosed with myocardial infraction (39.9%), aged 20–60 years (44%), and the majority were male (69.8%). The use of anticoagulants used in the respondents included i.v. heparin (64.70%), oral warfarin (14.11%), i.v. fondaparinux (18.86%), oral rivaroxaban (1.17%), and oral enoxaparin (1.17%). Adverse drug reactions that occur in patients using UFH had hematuria (56.52%), epistaxis (13.04%), melena (13.04%), coughing up blood (8.7%), hematemesis (4.35%), and bleeding gums (4.35%). While patients using fondaparinux had hematuria (66.67%), epistaxis (11.11%), hematemesis (11.11%), and bleeding gums (11.11%). The paired *t-test* results show an alteration in aPTT levels after using heparin anticoagulant ($p < 0.05$). The most common adverse drug reaction linked with anticoagulants is hematuria. Since heparin anticoagulants can alter aPTT value, it is necessary to monitor bleeding signs and symptoms more closely.

Keywords : anticoagulant, aPTT, cardiovascular

Korespondensi: Masita Wulandari Suryoputri, Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Indonesia, email: apoteker.masita050289@gmail.com

Pendahuluan

Antikoagulan merupakan obat yang biasanya dijuluki sebagai pengencer darah, digunakan untuk mencegah pembentukan dan perkembangan trombus pada aliran darah.^{1,2} Trombosis merupakan salah satu penyebab kesakitan dan kematian, dengan jumlah kasus sekitar 10 juta per tahunnya, dan merupakan penyakit vaskular terbesar ketiga setelah infark miokard dan stroke.^{3,4} Data persebaran antikoagulan untuk penyakit kardiologi cukup tinggi, dengan penggunaan diperkirakan sekitar 7 juta kasus di seluruh dunia untuk terapi penyakit kronis.¹

Golongan antikoagulan generasi lama yang paling banyak digunakan adalah warfarin. Warfarin merupakan suatu vitamin K antagonis (VKA).^{5,6} Tetapi, penggunaan warfarin memerlukan pemantauan yang ketat karena memiliki indeks terapi yang sempit dan banyak berinteraksi dengan berbagai obat lain.⁶ Berbagai antikoagulan generasi baru mulai banyak digunakan, di antaranya *novel oral anticoagulant* (NOAC) seperti edoksaban, dabigatran, rivaroksaban, atau apiksaban, dan antikoagulan parenteral (fondaparinux, heparin, atau enoxaparin).^{5,7,8} Antikoagulan generasi baru menunjukkan banyak keuntungan dibandingkan antikoagulan generasi lama, seperti memiliki risiko efek samping perdarahan yang lebih minim.⁷

Monitoring keberhasilan terapi penggunaan antikoagulan pada pasien kardiovaskuler (infark miokard, atrial fibrilasi, stroke, angina pectoris) dapat dilihat dari nilai *activated partial thromboplastin time* (aPTT) atau *international normalized ratio* (INR).⁹ Kadar aPTT perlu dimonitoring untuk menjaga kadar nilai aPTT tetap mencapai kisaran target normal. Nilai aPTT adalah uji global yang mencerminkan jalur intrinsik dan umum dari kaskade koagulasi, dan waktu pembekuan darah diperpanjang.¹⁰ Nilai aPTT

yang memenuhi rentang terapeutik setelah pemberian antikoagulan pada pasien yang menderita penyakit kardiovaskular yaitu 1,5–2,5 kali nilai kontrol yang sudah ditentukan oleh setiap laboratorium atau 50–70 detik.⁹ Pasien dengan respon farmakodinamik yang tidak konsisten memerlukan pemantauan rutin, biasanya melalui aPTT dan penyesuaian dosis yang sering untuk mempertahankan efek terapeutik.¹¹

Penggunaan obat yang rasional merupakan salah satu faktor dalam tercapainya manfaat yang optimal dari suatu terapi obat. Evaluasi rasionalitas penggunaan obat dapat dilakukan dengan menggunakan analisis *drug utilization study*, untuk mencegah terjadinya kesalahan pengobatan, kejadian potensi terjadinya efek samping obat, interaksi obat, toksisitas, atau duplikasi terapi.¹ Pemantauan penggunaan obat antikoagulan memiliki efek positif terhadap keberhasilan terapi pasien.¹² Berdasarkan hal tersebut, maka penting dilakukan pemantauan penggunaan obat antikoagulan pada pasien kardiovaskular.

Metode

Metode penelitian ini dilakukan dengan rancangan deskriptif *observational retrospectif*. Pengumpulan data didapat dari data rekam medis pasien rawat inap penyakit kardiovaskular periode Januari 2019–Desember 2021. Lokasi penelitian dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto. Pengambilan sampel dilakukan secara *total sampling*, yaitu dengan menggunakan sampel yang masuk ke dalam kriteria inklusi. Kriteria inklusi: pasien rawat inap terdiagnosis penyakit kardiovaskular (*unstable angina*, atrium fibrilasi, stroke, dan miokard infark) berusia >18 tahun, pasien menggunakan antikoagulan secara peroral, subkutan, atau intravena, serta pasien yang memiliki data rekam medis lengkap. Data

rekam medis meliputi identitas pasien (nomor rekam medis, usia, berat badan, jenis kelamin), riwayat penggunaan obat antikoagulan (nama obat, dosis, frekuensi penggunaan), keluhan pasien, tanda-tanda vital (denyut jantung, laju pernapasan, suhu), dan data laboratorium (nilai aPTT). Jika pasien tidak memiliki data nilai aPTT sebelum dan sesudah penggunaan antikoagulan, maka masuk ke dalam kriteria eksklusi. Dalam penelitian ini tidak mengontrol komorbiditas pasien, berat badan pasien dan penggunaan obat lainnya. Hal ini dapat menyebabkan keterbatasan dalam penelitian, karena faktor penggunaan obat secara politerapi yang diberikan secara bersamaan dapat memengaruhi luaran klinis yang dicapai belum tentu seutuhnya terjadi karena efek dari penggunaan antikoagulan saja, serta kejadian *adverse drug reaction* (ADR) berupa perdarahan tidak hanya disebabkan karena penggunaan antikoagulan saja.

Analisis data pada penelitian ini dilakukan secara univariat dan bivariat. Analisis data univariat bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik responden, pola penggunaan antikoagulan, dan ADR yang timbul setelah penggunaan antikoagulan. Analisis bivariat bertujuan untuk melihat pengaruh efektivitas yang signifikan penggunaan antikoagulan heparin dalam perubahan nilai aPTT pada pasien penderita kardiovaskular. Analisis data menggunakan statistik *paired t-test*. Variabel penelitian ini dikelompokkan menjadi variabel bebas yaitu penggunaan obat antikoagulan, dan variabel terikat yaitu perubahan nilai aPTT (ada perubahan atau tidak ada perubahan). Apabila hasil interpretasi data didapatkan nilai $p < 0,05$, maka terdapat pengaruh efektivitas yang signifikan penggunaan antikoagulan dalam perubahan nilai aPTT ($p = 0.0001$) setelah pemberian obat antikoagulan pada responden penelitian ini. Data objektif yang dilihat dari

penggunaan antikoagulan adalah aPTT. Nilai aPTT adalah uji global yang mencerminkan jalur intrinsik dan umum dari kaskade koagulasi, dan waktu pembekuan darah diperpanjang.¹⁰ Nilai aPTT yang memenuhi rentang terapeutik setelah pemberian antikoagulan pada pasien yang menderita penyakit kardiovaskular yaitu 1,5–2,5 kali nilai kontrol yang sudah ditentukan oleh setiap laboratorium atau 50–70 detik.⁹ Pasien dengan respon farmakodinamiknya yang tidak konsisten memerlukan pemantauan rutin, biasanya melalui aPTT dan penyesuaian dosis yang sering untuk mempertahankan efek terapeutik.¹¹ Penelitian ini melihat perubahan nilai aPTT sebagai parameter efektivitas antikoagulan yang belum banyak diteliti sebelumnya serta melihat adanya ADRs yang timbul setelah penggunaan antikoagulan.

Penelitian ini telah mendapatkan ijin penelitian dari RSUD Margono Soekardjo Purwokerto dengan Nomor 420/04612 dan mendapatkan persetujuan kaji etik penelitian berdasarkan *ethical approval* dari Komite Kaji Etik RSUD Margono Soekardjo Purwokerto dengan nomor referensi 420/04627.

Hasil

Karakteristik responden

Pada penelitian, terdapat 5 jenis obat antikoagulan yang digunakan pada responden, yaitu heparin, warfarin, fondafarinux, rivaroxaban, dan enoxaparin. Data penelitian diambil dari data rekam medis responden di RSUD Margono Soekardjo Purwokerto. Jumlah *total sampling* pada penelitian ini sebanyak 120 data rekam medis. Jumlah responden yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 83 responden, sedangkan responden yang masuk dalam kriteria eksklusi sebanyak 37 responden. Kriteria eksklusi disebabkan karena tidak terdapat data aPTT pada rekam medis pasien (30 responden) dan responden meninggal

Tabel 1. Karakteristik Responden yang Mendapatkan Terapi Antikoagulan

Karakteristik Responden	Jumlah	
	(n=83)	Persentase (%)
Usia (WHO, 2020)		
Dewasa (20–60 tahun)	44	53
Lanjut usia (> 60 tahun)	39	47
Jenis Kelamin		
Laki-laki	58	69,8
Perempuan	25	30,2
Diagnosis		
<i>Unstable angina</i>	17	20,4
Atrium fibrilasi	17	20,4
Stroke	16	19,3
Miokard infark	33	39,9

saat menggunakan obat antikoagulan (7 responden).

Karakteristik responden yang mendapatkan terapi antikoagulan dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia dan diagnosis (Tabel 1). Berdasarkan pengelompokan usia responden, hasil penelitian menunjukkan bahwa usia responden paling banyak berusia 20–60 tahun (53%) dibandingkan usia >60 tahun (47%) dan responden laki-laki lebih banyak dibandingkan responden perempuan, yaitu 69,8% dan 30,2%. Responden menggunakan obat antikoagulan dengan

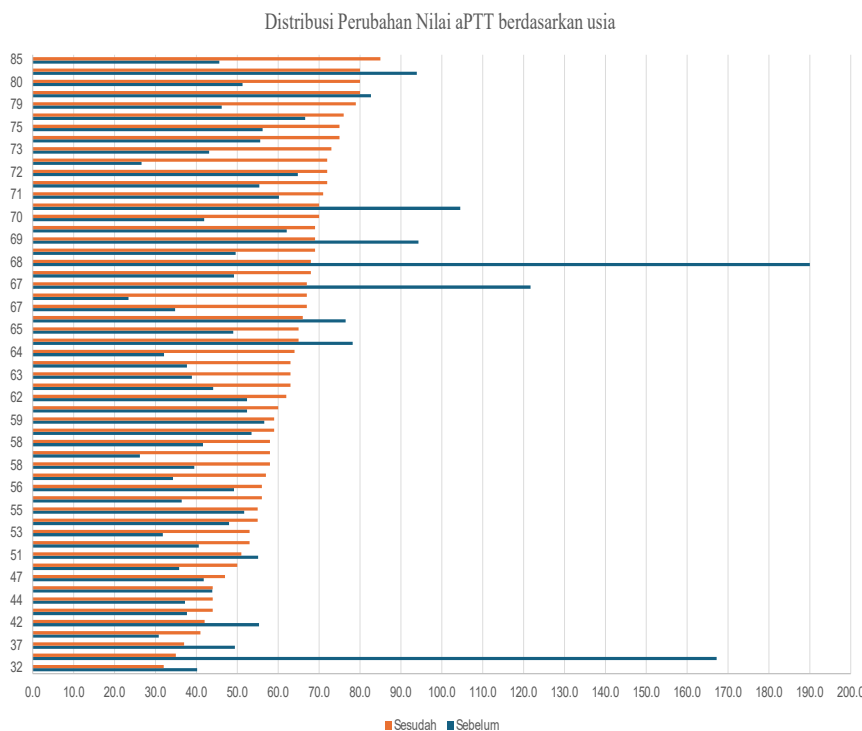
berbagai diagnosis, antara lain: unstable angina (20,4%), atrium fibrilasi (20,4%), miokard infark (39,9%), dan stroke (19,3%).

Pola penggunaan obat antikoagulan pada responden

Pola penggunaan obat antikoagulan pada responden dapat dilihat pada Tabel 2. Obat antikoagulan yang digunakan responden pada penelitian ini antara lain: heparin i.v. sebanyak 55 responden (64,7%), warfarin oral sebanyak 12 responden (14,1%), fondafarinix i.v. sebanyak 16 responden

Tabel 2. Pola Penggunaan Obat Antikoagulan

Obat Antikoagulan	Jumlah (n = 85)	Persentase (%)
Heparin (n=55)		
75–80 unit/kgBB (5.000–10.000 unit)	13	15,29
< 75–80 unit/kgBB (<5000 unit)	42	49,41
Warfarin oral (n=12)		
1 mg setiap 24 jam	1	1,17
2 mg setiap 24 jam	10	11,76
4 mg setiap 24 jam	1	1,17
Fondafarinix (n=16)		
2,5 mg/0,5 ml	16	18,86
Rivaroxaban oral (n=1)		
10 mg	1	1,17
Enoxaparin oral (n=1)		
40 mg	1	1,17



Gambar 1. Distribusi Perubahan Nilai aPTT

(18,86%), rivaroksaban oral sebanyak 1 responden (1,17%), dan enoxaparin oral sebanyak 1 responden (1,17%). Dosis penggunaan antikoagulan pada responden sangat bervariasi, seperti penggunaan warfarin i.v. terdiri dari dosis 75–80 unit/kgBB dan < 75–80 unit/kgBB, serta dosis warfarin oral terdiri dari 1 mg, 2 mg, dan 4 mg tiap 24 jam.

Pengaruh penggunaan antikoagulan heparin terhadap perubahan nilai aPTT

Distribusi perubahan nilai aPTT sebelum dan sesudah mendapatkan terapi antikoagulan berdasarkan usia pasien dapat dilihat pada Gambar 1. Analisis pengaruh penggunaan antikoagulan heparin terhadap perubahan nilai aPTT menggunakan statistik *paired t-test* dapat dilihat pada Tabel 3. Variabel penelitian ini dikelompokkan menjadi variabel bebas, yaitu penggunaan obat antikoagulan, dan variabel terikat, yaitu perubahan nilai aPTT (ada perubahan

dan tidak ada perubahan). Apabila hasil interpretasi data didapatkan nilai $p < 0,05$, maka terdapat perubahan yang signifikan dalam perubahan nilai aPTT ($p = 0,0001$) setelah pemberian obat antikoagulan pada responden penelitian ini.

Adverse drug reaction penggunaan antikoagulan

Kejadian ADR obat antikoagulan *unfractionated heparin* (UFH) dan fondaparinux pada responden penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 5. Berdasarkan data penelitian, terdapat 32 kasus kejadian ADRs berupa perdarahan dari 32 pasien infark miokard akut yang menggunakan UFH atau fondaparinux. Kejadian perdarahan yang terjadi berupa hematuria (urin berdarah), epistaksis (mimisan), melena (feses berwarna hitam), batuk berdarah, hematemesis (muntah darah), dan gusi berdarah. Pada pasien yang menggunakan UFH, terdapat 23 kasus (71,87%) dari 18 pasien, dengan

Tabel 3. Pengaruh Penggunaan Antikoagulan Heparin terhadap Nilai aPTT

Nilai aPTT	Penggunaan Heparin		Rata-rata nilai aPTT		Sig. (p)
	Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah	
Sesuai	36	52	56,1	62	0.0001
Tidak Sesuai	19	3			
Total	55	55			

Sesuai: nilai aPTT 39,6–93,75; Tidak Sesuai: nilai aPTT >93,75

kasus terbanyak yaitu hematuria 13 kasus (56,52%), diikuti dengan epistaksis dan melena, masing-masing sebanyak 3 kasus (13,04%), batuk berdarah sebanyak 2 kasus (8,7%), hematemesis, dan gusi berdarah, masing-masing sebanyak 1 kasus (4,35%). Pada penggunaan fondaparinux, terdapat 9 kasus (28,13%) dari 9 pasien, dengan kasus terbanyak yaitu hematuria sebanyak 6 kasus (66,67%), diikuti epistaksis, hematemesis, dan gusi berdarah, masing-masing sebanyak 1 kasus (11,11%). Hematuria merupakan ADRs perdarahan yang paling banyak terjadi pada pasien yang menggunakan UFH atau fondaparinux sebanyak 19 kasus (59,38%).

Pembahasan

Berdasarkan karakteristik pasien pada penelitian yang dapat dilihat Tabel 1, hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan, yaitu 58 pasien (69,8%) dan 25 pasien (30,2%). Laki-laki cenderung berisiko mengalami penyakit kardiovaskular karena pola hidup yang tidak sehat, seperti kebiasaan merokok.¹³ Selain itu, laki-laki memiliki risiko lebih besar menderita penyakit kardiovaskular, termasuk miokard infark akut dibandingkan perempuan dengan kejadian yang lebih awal. Rata-rata perempuan mengalami infark miokard pertama kali 9 tahun lebih lambat dibanding laki-laki karena hormon estrogen memiliki efek proteksi terhadap

terjadinya aterosklerosis. Kejadian miokard infark akut pada perempuan dapat meningkat setelah menopause.¹⁴ Menurut Ilic dan Ilic, (2021) dan Amrullah. *et al.* (2022) kejadian infark miokard pada wanita lebih banyak dibandingkan laki-laki, serta faktor risiko infark miokard akut pada wanita akan meningkat jika wanita memiliki riwayat merokok dan menderita penyakit diabetes mellitus.^{15,16}

Karakteristik pasien berdasarkan diagnosis dimaksudkan untuk mengetahui perbandingan jumlah pasien dengan diagnosis penyakit kardiovaskular yang berbeda, di antaranya penyakit atrial fibrilasi, infark miokard, stroke, dan *unstable angina* di RSUD Margono Soekarjo Purwokerto periode Januari 2019–Desember 2021. Data yang diperoleh dari rekam medis menunjukkan hasil bahwa pasien yang terdiagnosis infark miokard memiliki jumlah populasi lebih banyak dibandingkan dengan atrium fibrilasi, stroke dan *untable angina*, yaitu 39,9%. Infark miokard merupakan salah satu penyakit kardiovaskular yang berkaitan dengan pembuluh darah yang mengangkut suplai oksigen ke jantung, akibatnya dapat menyebabkan otot jantung tidak dapat mempertahankan fungsinya hingga menyebabkan kematian sel jantung.¹⁷ Keluhan utama yang paling sering terjadi pada pasien infark miokard adalah nyeri. Nyeri terasa seperti tertekan atau berat pada bagian dada tengah, menjalar ke lengan kiri, leher, rahan, bahu, atau epigastrium dan

Tabel 4. Perubahan Nilai aPTT Pasien Kardiovaskuler Pengguna Antikoagulan Heparin

No.	Pola Penggunaan Antikoagulan Heparin (Dosis, Interval, Rute Pemberian)	Durasi Penggunaan (Hari)	Nilai aPTT	
			Sebelum	Sesudah
1	Subkutan 5000 IU/8jam	2	49,2	68
2	IV Drip 850 IU/jam	5	41,9	70
3	IV Drip 700 IU/jam	4	39,5	58
4	IV Bolus 5000 IU/ml	2	45,6	85
5	IV Bolus 5000 IU/ml	6	55,6	75
6	IV Drip 700 IU/jam	6	55,4	72
7	IV Drip 600 IU/jam	4	32,1	64
8	IV Drip 700 IU/jam	2	78,2	65
9	IV Bolus 4000 IU/ml	5	41,8	47
10	IV Drip 750 IU/jam	5	35,8	50
11	IV Drip 600 IU/jam	5	82,7	80
12	IV Drip 800 IU/jam	5	51,3	80
13	IV Drip 700 IU/jam	5	49,6	69
14	IV Drip 600 IU/jam	3	37,7	44
15	IV Drip 600 IU/jam	5	56,2	75
16	IV Drip 900 IU/jam	4	48	55
17	IV Bolus 3000 IU/ml	4	37,2	44
18	IV Drip 700 IU/jam	4	49,4	37
19	IV Drip 750 IU/jam	5	52,4	60
20	IV Drip 800 IU/jam	4	43,1	73
21	IV Drip 700 IU/jam	5	53,5	59
22	IV Drip 600 IU/jam	3	60,2	71
23	IV Drip 600 IU/jam	3	94,3	69
24	IV Drip 800 IU/jam	3	190	68
25	IV Drip 600 IU/jam	4	43,9	44
26	IV Drip 1000 IU/jam	4	34,8	67
27	IV Drip 1000 IU/jam	4	23,4	67
28	IV Drip 700 IU/jam	3	62,1	69
29	IV Drip 500 IU/jam	4	167,2	35
30	IV Drip 500 IU/jam	5	40,6	53
31	IV Drip 700 IU/jam	3	44,1	63
32	IV Bolus 5000 IU/ml	4	66,6	76
33	IV Bolus 5000 IU/ml	2	104,5	70
34	IV Bolus 5000 IU/ml	4	51,7	55
35	IV Bolus 5000 IU/ml	2	76,5	66
36	IV Bolus 5000 IU/ml	3	38,9	63
37	IV Bolus 5000 IU/ml	3	49	65
38	IV Bolus 5000 IU/ml	3	31,8	53
39	IV Bolus 5000 IU/ml	3	121,7	67
40	IV Drip 700 IU/jam	4	36,4	56
41	IV Drip 600 IU/jam	4	34,3	57
42	IV Drip 850 IU/jam	4	26,2	58
43	IV Drip 850 IU/jam	5	49,2	56
44	IV Drip 500 IU/jam	4	52,4	62
45	IV Drip 600 IU/jam	3	37,7	63
46	IV Drip 1000 IU/jam	4	55,3	42
47	IV Drip 750 IU/jam	5	56,6	59

Tabel 4. Perubahan Nilai aPTT Pasien Kardiovaskuler Pengguna Antikoagulan Heparin (tabel lanjutan)

No.	Pola Penggunaan Antikoagulan Heparin (Dosis, Interval, Rute Pemberian)	Durasi Penggunaan (Hari)	Nilai aPTT	
			Sebelum	Sesudah
48	IV Drip 600 IU/jam	5	93,9	80
49	IV Drip 600 IU/jam	3	41,6	58
50	IV Drip 700 IU/jam	2	30,8	41
51	IV Drip 700 IU/jam	4	64,8	72
52	IV Drip 600 IU/jam	3	46,2	79
53	IV Drip 600 IU/jam	4	26,6	72
54	IV Drip 900 IU/jam	2	55,1	51
55	IV Drip 600 IU/jam	4	40,2	32
Median (detik)			56,1	62

berlangsung menetap selama >20 menit. Keluhan nyeri dapat disertai dengan sesak nafas, mual/muntah, keringat dingin dan pucat akibat vasokonstriksi. Fibrilasi atrium merupakan komplikasi dari infark miokard akut (IMA-EST) sekitar 6–28% dan sering dikaitkan dengan kerusakan ventrikel kiri yang berat dan gagal jantung. Beberapa penelitian menyatakan bahwa terjadinya fibrilasi atrium dalam keadaan infark miokard akut merupakan prediktor untuk penyebab semua kematian dan tidak tergantung dari pengobatan yang diberikan.¹⁸ Penelitian Violi *et.al.* (2016) dan Lee *et. al.* (2017) menyatakan bahwa pasien dengan fibrilasi atrium memiliki risiko signifikan menderita infark miokard akut dengan peningkatan

risiko infark miokard akut 3 kali lipat.^{18,19} Pada pasien fibrilasi atrium, laju atrium yang cepat berhubungan dengan peningkatan aktivasi trombosit dan pembentukan trombus yang merupakan faktor penyebab terjadinya infark miokard akut. Trombus yang terbentuk dapat menyumbat arteri koroner sehingga aliran darah koroner menurun dan suplai oksigen yang tersedia tidak dapat memenuhi kebutuhan oksigen pada miokard.²⁰

Penatalaksanaan terapi pada pasien infark miokard akut dengan elevasi segmen T (IMA-EST) meliputi terapi reperfusi, obat antiiskemia, antiplatelet, antikoagulan, dan nitrat.¹⁷ Antikoagulan merupakan obat yang digunakan untuk mencegah trombosis dan membatasi cedera reperfusi sehingga

Tabel 5. Kejadian *Adverse Drug Reaction* pada Pasien Pengguna Antikoagulan

No.	Adverse Drug Reaction	Unfractionated Heparin	Fondaparinux	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
1	Hematuria	13 (56,52%)	6 (66,67%)	19 (59,38%)
2	Epistaksis	3 (13,04%)	1 (11,11%)	4 (12,50%)
3	Melena	3 (13,04%)	0 (0,00%)	3 (9,37%)
4	Batuk berdarah	2 (8,70%)	0 (0,00%)	2 (6,25%)
5	Hematemesis	1 (4,35%)	1 (11,11%)	2 (6,25%)
6	Gusi berdarah	1 (4,35%)	1 (11,11%)	2 (6,25%)
Total Kasus		23 (71,87%)	9 (28,13%)	32 (100%)

mencegah terjadinya gumpalan darah di pembuluh darah arteri dan pembuluh darah vena jantung.²¹ Antikoagulan yang sering digunakan untuk terapi pasien IMA-EST adalah UFH dan fondaparinux.^{22,9} Penggunaannya pada pasien infark miokard akut diketahui dapat mencegah kematian dan kejadian infark miokard berulang. Berbagai uji coba terkontrol secara acak telah memvalidasi keberhasilan terapi UFH dalam terapi sindrom koroner akut. Semua uji coba secara konsisten mengungkapkan penurunan yang signifikan dalam frekuensi kejadian infark miokard berulang. Pengujian meta analisis dengan atau tanpa UFH menunjukan bahwa UFH efektif untuk mencegah kematian.²² Terapi atrial fibrilasi melibatkan 3 tatalaksana terapi, yaitu: *rate control*, *rhythm control*, dan pencegahan tromboemboli.²³ Risiko kejadian tromboemboli terkait kardioversi lebih rendah pada pasien dengan fibrilasi atrium dengan durasi <48 jam tanpa faktor resiko. Heparin direkomendasikan diberikan kepada pasien atrial fibrilasi sebelum dilakukan kardioversi.²⁴ Pada pasien dengan risiko stroke, terapi antikoagulan oral harus diberikan selama 4 minggu pascakardioversi.²⁵

Berdasarkan usia pada responden penelitian ini, mayoritas pasien adalah orang dewasa (20–60 tahun), yaitu sebanyak 44 pasien (53%). Laporan Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2018 menunjukkan bahwa penderita penyakit jantung paling banyak ditemukan pada usia ≥ 45 tahun.²⁶ Usia merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular, karena adanya perubahan struktur jantung pada lanjut usia.²⁷ Kerentanan terhadap terjadinya penyakit kardiovaskular meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Proses penuaan juga dapat mengakibatkan penurunan fungsi pada beberapa organ. Usia merupakan faktor risiko yang tidak dapat diubah, selain itu individu dengan usia 45 tahun mempunyai peluang yang lebih besar

50% mengalami penyakit kardiovaskular dibandingkan pada usia yang lebih muda.²⁸ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Khaznadar *et.al* (2020) dan Simanungkalit and Supit (2022) menunjukkan bahwa pasien yang mengalami penyakit kardiovaskular lebih banyak pada kelompok usia 41–65 tahun.^{29,30}

Berdasarkan hasil penelitian ini, antikoagulan yang paling banyak digunakan adalah heparin injeksi (64,70%), karena pada penelitian ini pasien paling banyak menderita infark miokard (39,9%). Berdasarkan PERKI (2018), pasien dengan infark miokard harus menerima terapi intranasal oksigen (jika SaO₂ <90%); sublingual nitroglicerlin (NTG) (jika pasien tidak responsif dapat diberikan NTG intravena); aspirin; inhibitor platelet P2Y₁₂; dan antikoagulasi dengan UFH, fondaparinux, bivalirudin, atau enoxaparin.⁹ Heparin merupakan obat golongan antikoagulan generasi lama yang termasuk golongan inhibitor thrombin secara tidak langsung, sedangkan fondaparinux dan enoxaparin merupakan antikoagulan generasi baru. Heparin mengikat antitrombin dan menghambat konversi fibrinogen menjadi fibrin oleh thrombin.³¹ Molekul aktif heparin berikatan dengan antitrombin dan merubah konformasi antitrombin sehingga terbentuk kompleks antitrombin-faktor koagulasi aktif. Kompleks tersebut mempercepat kemampuan antitrombin menonaktifkan faktor koagulasi khususnya trombin (IIa), IXa, dan Xa 1000 kali lebih cepat.³² Heparin memiliki profil farmakokinetika yang rumit karena dipengaruhi oleh ikatan antara obat dengan sejumlah protein plasma, sel endotel dan makrofag. Hal tersebut menyebabkan respon yang berbeda antar individu terhadap dosis tetap heparin.³³

Masing-masing antikoagulan memiliki profil farmakodinamik berbeda sehingga dapat memengaruhi efek terapeutik pada pasien. Heparin bekerja dengan mengikat

antithrombin III (ATIII) secara reversibel, suatu protein yang menghambat faktor pembekuan darah, terutama faktor IIa trombin dan faktor Xa. Aktivasi AT III oleh heparin meningkatkan kemampuan inhibisi AT III terhadap faktor faktor koagulasi, dan menghambat pembentukan fibrin dalam pembekuan darah. Selain itu, heparin juga memiliki efek langsung pada trombosit. Heparin dapat menghambat pengaktifan dan agregasi trombosit, mengurangi risiko terbentuknya gumpalan darah yang tidak diinginkan. Heparin memiliki efek mengaktifkan sistem fibrinolitik, yang bertanggung jawab untuk mengencerkan darah. Heparin mengaktifkan inhibitor plasminogen yang memecah fibrin, membantu mempercepat penguraian gumpalan dan mengurangi risiko terbentuknya gumpalan baru.³⁴ Warfarin secara kompetitif menghambat vitamin K epoksida reductase kompleks 1 (VKORC1). Enzim ini berperan mengaktifkan vitamin K di dalam tubuh. Oleh karena itu, warfarin dapat menghabiskan cadangan vitamin K fungsional dan mengurangi sintesis faktor pembekuan aktif. Vitamin K dibutuhkan dalam pembentukan faktor koagulasi hati II, VII, IX, dan X, serta faktor pengatur koagulasi protein C dan protein S.³⁵

Fondaparinux adalah obat antikoagulan yang bekerja dengan mengikat dan menghambat faktor Xa dalam jalur koagulasi darah. Faktor Xa merupakan protein penting dalam jalur koagulasi darah yang merangsang pembentukan fibrin dari fibrinogen dan memicu pembentukan gumpalan darah. Fondaparinux secara efektif mencegah terbentuknya gumpalan darah tanpa mempengaruhi fungsi faktor IIa (trombin) yang berperan dalam fibrinolisis, sehingga membantu mengurangi risiko terjadinya emboli, infark miokard, stroke dan trombosis vena dalam tubuh.³⁶ Sedangkan mekanisme kerja enoxaparin mengikat dan

menghambat aktivitas faktor Xa dan trombin dalam kaskade koagulasi darah, enoxaparin menghambat aktivitas faktor Xa dengan cara membentuk kompleks antara enoxaparin dan antitrombin III (AT III) yang dihasilkan dari metabolisme heparin. Kompleks enoxaparin-AT III kemudian berinteraksi dengan faktor Xa, menginaktivasi laju aktivitas faktor Xa yang menyebabkan pembentukan fibrin dalam darah menjadi terhambat. Selain itu, enoxaparin juga menghambat aktivitas trombin dengan mengikat langsung pada molekul trombin dan menghambat pembentukan fibrin dari fibrinogen. Hal ini mengurangi pembekuan darah dan memperpanjang waktu pembekuan untuk mengurangi risiko pembentukan bekuan darah yang merugikan. mekanisme kerja enoxaparin adalah dengan menghambat aktivitas faktor Xa dan trombin, dua protein yang terlibat dalam kaskade pembekuan darah. Enoxaparin membentuk kompleks antara obat dan antitrombin III, dan mengikat langsung pada trombin untuk mengurangi pembentukan fibrinogen.³⁷ Generasi baru antikoagulan lainnya, seperti rivaroxaban telah terbukti memiliki efek terapi antithrombotik dengan menghambat faktor Xa pada tahap akhir dari proses koagulasi, memiliki onset kerja yang cepat dan paruh waktu yang lebih pendek dibandingkan warfarin.³⁸

Pemberian antikoagulan pada pasien infark miokard bertujuan untuk mencegah trombosis dan membatasi cedera reperfusi, sehingga mencegah terjadinya gumpalan darah di pembuluh darah arteri dan pembuluh darah vena jantung.^{8,39,26} Studi observasional dan *randomized controlled trial* (RCT) menunjukkan bahwa *direct oral anticoagulant* (DOAC) memiliki efektivitas yang sama dengan antagonis vitamin K dalam hal mortalitas, mengatasi stroke, dan mencegah trombus LV. DOAC memiliki efek samping perdarahan yang lebih baik dibandingkan

antagonis vitamin K.²⁹ Antikoagulan secara klinis dapat digunakan untuk terapi awal sindrom koroner akut dan terapi periprocedural sindrom koroner akut yang akan menjalani terapi invasif. Antikoagulan harus segera dihentikan setelah intervensi koroner perkutan, kecuali pada keadaan klinis khusus seperti: aneurisma ventrikel kiri yang disertai adanya trombus atau atrial fibrilasi yang memerlukan antikoagulan. Waktu pelaksanaan strategi invasif (angiografi) menentukan pemilihan obat antikoagulan pada sindrom koroner akut - non elevasi segmen ST (SKA-NEST). UFH merupakan antikoagulan generasi lama dengan profil farmakokinetika yang nonlinier karena memiliki indeks terapi yang sempit.⁴⁰ UFH dapat dipengaruhi oleh ikatan antara obat dengan sejumlah protein plasma, sel endotel, dan makrofag. Hal tersebut menyebabkan respon yang berbeda antar individu terhadap dosis tetap UFH.^{40,40}

Penggunaan UFH lebih direkomendasikan dibandingkan enoxaparin apabila tindakan angiografi dilakukan dalam waktu kurang dari 24 jam sejak timbulnya gejala. Sementara, fondaparinux lebih direkomendasikan pada pasien SKA-NEST yang tidak ada tindakan angiografi dini (dalam waktu 24 jam sejak gejala). Namun, untuk mencegah kejadian trombus pada kateter, maka pasien yang mendapat fondaparinux ini nantinya harus diberikan bolus UFH (dosis penuh) saat dilakukan tindakan intervensi.⁴¹ Data objektif yang dilihat dari penggunaan antikoagulan adalah aPTT. aPTT merupakan waktu yang diperlukan untuk membentuk suatu bekuan, nilai aPTT pada keadaan normal yaitu 26,4-37,5 detik dengan target aPTT 68-96 detik setelah pemberian heparin.¹¹

Berdasarkan hasil yang didapat pada Tabel 2, pola penggunaan antikoagulan sangat bervariasi karena disesuaikan dengan berat badan dan indikasi masing-masing pasien. Pemberian fondaparinux diberikan secara

injeksi subkutan dengan dosis 2,5 mg/0,5 ml setiap 24 jam. Fondaparinux diberikan dengan durasi pemberian selama 5 hari. Menurut pedoman tatalaksana sindrom koroner akut tahun 2018, dosis fondaparinux untuk pasien IMA-EST yang menjalankan terapi fibrinolitik atau tanpa reperfusi, yaitu 2,5 mg secara subkutan dengan interval pemberian 1 kali sehari atau tiap 24 jam selama 5-8 hari atau sampai dipulangkan dari rumah sakit.⁸ Hal ini sejalan dengan penelitian De Luca *et al.* (2021) di mana dosis fondaparinux yang digunakan untuk pasien infark miokard akut adalah 2,5 mg 1 kali sehari secara injeksi subkutan.⁴² Rute pemberian subkutan pada fondaparinux menunjukkan absorpsi yang cepat dengan bioavailabilitas 100%, sehingga tidak memerlukan monitoring untuk penyesuaian dosis.⁴³ Pemberian heparin injeksi pada pasien penelitian ini dibagi menjadi 2 kategori, yaitu dosis 75-80 unit/kgBB (5.000-10.000 unit) sebanyak 13 pasien (15,29%) dan <75-80 unit/KgBb (<5000 Unit) sebanyak 42 pasien (49,41%). Menurut Pedoman Tatalaksana Sindrom Koroner Akut (2019) dosis heparin secara i.v. bolus 60 IU/kg dengan dosis maksimal 4000 IU, diikuti i.v. infus 12 IU/kg dengan dosis maksimal 1000 IU/jam. Dosis i.v. infus heparin secara teratur disesuaikan untuk mempertahankan aPTT selama terapi mencapai 1,5-2 kali dari batas normal intravena yang diberikan pada pasien dengan atrial fibrilasi adalah 70 unit/kg bolus, kemudian 15 units/kg/jam i.v. infus sampai 48 jam dengan tujuan mencapai aPTT 1,5-2 kali kontrol.²⁵ Pada pasien atrial fibrilasi dengan risiko stroke, terapi antikoagulan oral harus diberikan selama 4 minggu pascakardioversi.⁴⁴ Dosis pemberian heparin pada pasien atrial fibrilasi diberikan dengan dosis 60-70 IU/kg hingga maksimum 5000 IU, diikuti dengan infus 12-15 IU/kg/jam hingga maksimum 1000 IU/jam dan heparin subkutan (*low molecular weight heparin* [LMWH]) dengan dosis 5000 IU tiap

8 atau 12 jam.²⁵ Dosis heparin intravena yang direkomendasikan untuk *unstable angina* dan infark miokard adalah 60 IU/kgBB i.v. bolus (maksimal 4000 IU), diikuti infus 12 IU/kgBB (maksimal 1000 IU/jam) sampai 48 jam hingga mencapai nilai aPTT 1,5–2 kali dari nilai normal.⁹ Pemberian warfarin pada pasien atrial fibrilasi dengan dosis awal sebesar 5 mg/hari selama tiga hari dan dapat dikurangi menjadi 2,5 mg/hari apabila pasien memerlukan pemantauan lebih ketat dalam penggunaan warfarin. Kriteria pasien yang memerlukan pemantauan ketat terapi warfarin meliputi pasien lanjut usia, pasien kurang gizi, pasien yang memiliki penyakit atau kelainan hati, ginjal, gagal jantung, atau sedang menerima obat yang diketahui menurunkan metabolisme warfarin. Durasi terapi warfarin tidak terbatas sehingga hal ini menguntungkan bagi penderita yang memiliki kekambuhan tinggi dan risiko perdarahan yang rendah.⁴⁴ Onset aksi warfarin biasanya 24 hingga 72 jam. Waktu paruh warfarin umumnya yaitu 40 jam. Efek terapeutik puncak terlihat 5 sampai 7 hari setelah inisiasi. Volume distribusi warfarin termasuk kecil, yaitu sebesar 0,14 L/kg dan 99% obat diikat protein. Warfarin dimetabolisme di hati, terutama melalui enzim CYP2C9. Waktu puncak (konsentrasi plasma) warfarin sekitar 4 jam. Warfarin dieliminasi sebagai metabolit melalui filtrasi glomerulus di ginjal dan sebesar 92% diekskresikan melalui urin. Durasi kerja warfarin selama 2 sampai 5 hari.⁴⁵

Monitoring keberhasilan terapi penggunaan antikoagulan pada pasien kardiovaskular (infark miokard, atrial fibrilasi, stroke, angina pectoris) dapat dilihat dari nilai aPTT atau INR. Nilai aPTT yang memenuhi rentang terapeutik setelah pemberian antikoagulan pada pasien yang menderita penyakit kardiovaskular yaitu 1,5–2,5 kali nilai kontrol yang sudah ditentukan oleh setiap laboratorium, atau 50–70 detik.⁹ Nilai

kontrol aPTT di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarno Purwokerto adalah 26,4–37,5 detik sehingga nilai rentang terapeutiknya yaitu 39,6–93,75 detik. Apabila hasil aPTT pasien berada pada rentang subterapeutik, maka pemberian heparin i.v. bolus perlu dilakukan untuk mencapai rentang terapeutik secepat mungkin. Heparin dapat diberikan tanpa bolus apabila nilai aPTT pasien sudah berada pada rentang terapeutik. Pemberian pemberian heparin i.v. bolus dapat mempercepat aPTT untuk mencapai rentang terapeutik.⁴⁶ Nilai INR berfungsi sebagai kontrol agar efek antikoagulan tidak berlebihan dan mencegah efek samping.⁴⁷ Pasien yang menjalani terapi antikoagulan, INR terapeutik berkisar antara 2,0 hingga 3,0. Tingkat INR di atas 4,9 dianggap nilai kritis dan meningkatkan risiko perdarahan.⁴⁸

Pengaruh penggunaan antikoagulan terhadap perubahan nilai aPTT

Penelitian pengaruh penggunaan antikoagulan terhadap perubahan nilai aPTT pada pasien rawat inap di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarno Purwokerto periode Januari 2019–Desember 2021 dilakukan untuk melihat pengaruh penggunaan antikoagulan terhadap nilai aPTT pasien sebelum dan sesudah penggunaan antikoagulan heparin. Nilai normal aPTT, yaitu 26,4–37,5 dengan target peningkatan 1,5–2,5 kali, atau menjadi 39,6–93,75 setelah pemberian antikoagulan pada pasien penderita kardiovaskular (atrial fibrilasi, infark miokard, stroke, *unstable angina*). Pemantauan efektivitas penggunaan antikoagulan pada pasien dilakukan dengan mencatat dan menganalisis data objektif pasien yang didapat dari rekam medik elektronik pasien di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarno Purwokerto pada periode Januari 2019–Desember 2021.

Berdasarkan data penelitian ini, dari 83 pasien, terdapat 55 pasien yang masuk ke dalam kriteria inklusi untuk dilakukan

analisis data menggunakan statistik *paired t-test*. Variabel penelitian ini dikelompokkan menjadi variabel bebas yaitu penggunaan obat antikoagulan dan variabel terikat yaitu perubahan nilai aPTT (ada perubahan atau tidak ada perubahan). Apabila hasil interpretasi data didapatkan nilai $p < 0,05$, maka terdapat pengaruh yang signifikan penggunaan antikoagulan heparin dalam *perubahan* nilai aPTT. Berdasarkan hasil uji statistik Tabel 3 menunjukkan $p < 0,05$ ($p = 0,0001$), maka dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan terhadap perubahan nilai aPTT pada pasien kardiovaskular (atrial fibrilasi, infark miokard, stroke dan angina pectoris) setelah pemberian antikoagulan heparin. Perubahan nilai aPTT dapat dilihat pada Tabel 4.

Pentingnya memantau kadar aPTT pada pasien yang menerima antikoagulan heparin adalah untuk mempertahankan kadar aPTT dalam kisaran target normal. Nilai aPTT adalah uji global yang mencerminkan jalur intrinsik dan umum dari kaskade koagulasi, dan waktu pembekuan darah diperpanjang. Dengan adanya antikoagulan heparin dapat menghambat trombin dan faktor Xa, IXa, XIa, XIIa, dan VIIa sehingga dapat menyebabkan efek samping perdarahan.¹⁰ Aktivitas aPTT harus diukur 6 jam setelah dosis yang diberikan untuk mempertahankan perpanjangan aPTT hingga 2–2,5 kali dari nilai kontrol atau normal.⁴⁹ Selain itu, studi sebelumnya melaporkan penggunaan antikoagulan dapat meningkatkan risiko trombosis berulang pada pasien yang memiliki nilai aPTT di atas nilai target normal dalam waktu 24 atau 48 jam setelah memulai terapi heparin.⁵⁰

Pada penelitian ini ditunjukkan bahwa penggunaan heparin dapat meningkatkan nilai rata-rata aPTT, yaitu 56,1 detik dan 62 detik, serta mencapai target nilai aPTT 39,6–93,75 detik. Studi sebelumnya telah melaporkan penggunaan antikoagulan

fondaparinux meningkatkan nilai rata-rata aPTT dan mencapai target (25–40 detik) pada 9 orang pasien selama 3 hari ($39,39 \pm 8,02$ detik), 4 hari ($39,98 \pm 12,15$ detik), dan 5 hari ($40,06 \pm 6,21$ detik).⁵¹ Nilai aPTT tidak meningkat setelah pemberian antikoagulan karena dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu : dosis antikoagulan yang tidak adekuat, adanya inhibitor atau faktor pembekuan yang tidak terpengaruh oleh obat tersebut, atau respons individu yang berbeda terhadap obat.^{52,53} Pentingnya dosis antikoagulan seperti heparin perlu disesuaikan agar efeknya optimal. Jika dosis terlalu rendah, nilai aPTT tidak memanjang sesuai yang diharapkan, meskipun obat sudah diberikan. Namun, adapun respon masing-masing individu terhadap obat bisa berbeda, sehingga dosis yang sama dapat memberikan efek yang berbeda.⁵² Selain itu, adanya inhibitor atau faktor pembekuan yang tidak terpengaruh terhadap antikoagulan. Beberapa inhibitor faktor pembekuan darah, seperti inhibitor faktor VIII dapat memengaruhi jalur intrinsik pembekuan darah, tetapi tidak semua inhibitor bereaksi sama terhadap semua jenis antikoagulan.⁵³ Perubahan aPTT tidak selalu berkorelasi dengan penurunan kejadian tromboemboli. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor, salah satunya defisiensi faktor pembekuan, dan adanya inhibitor pembekuan darah. Faktor risiko tromboemboli sangat kompleks dan dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain genetik, gaya hidup, riwayat penyakit dan penggunaan obat-obatan yang lain.⁵⁴ Perlu kolaborasi antara apoteker/farmasi klinis dan dokter penanggungjawab pasien di rumah sakit dalam pemantauan nilai aPTT, serta tanda gejala efek samping atau efek toksik yang mungkin terjadi pada pasien yang menggunakan antikoagulan.

Kejadian infark miokard berulang merupakan kondisi yang menunjukkan karakteristik infark miokard yang terjadi

setelah 28 hari serangan pertama infark miokard.⁵⁵ Kejadian infark miokard berulang terkait dengan pembentukan trombin, yang memainkan peran utama dalam pembentukan trombus dan aktivasi trombosit pada infark miokard akut. Selama pengobatan infark miokard akut, antikoagulan menargetkan trombin dan faktor lainnya untuk mencegah pembentukan thrombus.⁵⁶ Trombus yang menyumbat lubang pembuluh darah koroner, baik secara total maupun parsial merupakan penyebab terjadinya infark miokard akut karena menyebabkan suplai oksigen ke miokard menjadi berkurang sehingga pasien akan merasakan nyeri dada, sesak nafas, dan juga keringat dingin yang merupakan tanda klinis dari infark miokard akut.⁸

Pemberian antikoagulan (heparin) dapat menyebabkan ADR seperti perdarahan. Perdarahan merupakan ADR utama yang menjadi perhatian terkait dengan penggunaan UFH atau fondaparinux.⁵⁷ Pasien yang menggunakan antikoagulan untuk indikasi gangguan jantung seperti atrial fibrilasi dapat mengalami hematuria.⁵⁸ Selain itu, kombinasi penggunaan obat antitrombotik diketahui dapat menyebabkan interaksi sehingga meningkatkan risiko perdarahan.⁵⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Mateti *et al.* (2015) menyatakan bahwa interaksi obat dapat menyebabkan kejadian yang tidak diinginkan selama pengobatan pasien, antara lain: obat golongan antiplatelet dengan antikoagulan. Heparin dan aspirin merupakan kombinasi obat yang paling sering mengalami interaksi sebesar 37,54% diikuti heparin dan klopidoogrel sebesar (12,5%) dengan perdarahan sebagai manifestasi klinis utama yang terjadi sebesar 86,63%.⁶⁰

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Antoniewicz *et al.* (2013), yang menyatakan bahwa sebanyak 65% pasien yang menggunakan antikoagulan untuk indikasi penyakit jantung iskemik dengan sebagian besar berusia 65 tahun mengalami

hematuria.⁶¹ Kejadian ADR dapat dialami pasien karena pemberian obat yang salah, interaksi obat, efek sinergisme, duplikasi, reaksi alergi, penurunan atau peningkatan dosis yang cepat, atau efek yang tidak diinginkan dari obat yang tidak diprediksi.⁶² Pada penelitian ini, pasien IMA-EST tidak hanya menerima obat antitrombotik berupa antikoagulan, tetapi juga mendapatkan antiplatelet atau antitrombolitik. Antiplatelet dan antitrombolitik memiliki ADR yang sama seperti antikoagulan yaitu menyebabkan perdarahan. Kombinasi penggunaan obat antitrombotik diketahui dapat menyebabkan interaksi sehingga meningkatkan risiko perdarahan.⁵⁹

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh perubahan nilai aPTT pada pasien penyakit kardiovaskular (atrial fibrilasi, infark miokard, stroke dan angina pectoris) setelah pemberian antikoagulan heparin ($p < 0,05$). Dengan demikian, perlu dilakukan studi prospektif dengan pengukuran luaran klinis pada pasien, serta diperlukan kolaborasi antara apoteker/farmasi klinis dan dokter penanggungjawab pasien di rumah sakit dalam pemantauan nilai aPTT dan tanda gejala efek samping atau efek toksik yang mungkin terjadi pada pasien yang menggunakan antikoagulan. Hal tersebut dilakukan untuk menjamin keselamatan pasien (*patients safety*) dari efek samping dan efek toksik dalam penggunaan obat antikoagulan di rumah sakit.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada LPPM Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto atas pendanaan melalui BLU Skim Riset Peningkatan Kompetensi Tahun

Anggaran 2022. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto atas izin, waktu, dan fasilitas yang diberikan dalam pelaksanaan penelitian ini. Penghargaan turut disampaikan kepada Atika Putri dan Alfita Azzahra sebagai anggota tim proyek yang telah membantu dalam pengumpulan data.

Pendanaan

Penelitian ini dilaksanakan menggunakan dana penelitian BLU Universitas Jenderal Soedirman Skim Riset Peningkatan Kompetensi tahun anggaran 2022.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Chadalavada V, Venkata G, Mounika N, Veera V, Saikiran V, Sai G, et al. Drug Utilization Evaluation And Assessment Of Economic Burden Of Anticoagulants In A Tertiary Care Hospital In South India. *J Pharm Sci Innov*. 2018;7(5):188–94.
2. Daud M, Ahmad A, Banu N. Anticoagulant Drug Utilization Pattern And Their Cost Analysis : A Retrospective Study From Saudi Arabia. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*. 2020;11;411–414.
3. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;388(10063):3060–73.
4. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiology*. 2019;4(2):163–173.
5. Heuvel JM Van Den, Hövels AM, Büller HR, Boer A De. NOACs replace VKA as Preferred Oral Anticoagulant Among New Patients : A Drug Utilization Study In 560 Pharmacies In The Netherlands. *Thrombosis Journal*. 2018;16(7):1–10.
6. Whitworth, M.M., Haase, K.K., Fike, D.S., Young, R.B., dan MacLaughlin, E.J. Utilization And Prescribing Patterns Of Direct Oral Anticoagulants. *International Journal of General Medicine*. 2017;10;87–94.
7. Jaffer IH, Weitz JI. Antithrombotic drug. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al., editors. *Hematology*. 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 2168–88.
8. Queensland Health. Anticoagulant guideline for hospitalised adult patients. Brisbane: State of Queensland Government; 2022. p. 74.
9. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI). Pedoman tatalaksana sindrom koroner akut. Edisi IV. Jakarta: PERKI; 2018.
10. Hernaningsih Y, Maulidan EB. Examination of laboratory for monitoring heparin anticoagulant therapy. In: IntechOpen. London: IntechOpen; 2016. Available from: <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>.
11. Whitman-Purves E, Wang L, Smith LM, Jones B. Performance of anti-factor Xa versus activated partial thromboplastin time for heparin monitoring using multiple nomograms. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(2):310–6.
12. Sankhi S, Marasine NR, Thapa P, Dangi NB. Anticoagulant utilization and cost analysis among cardiology inpatients in a tertiary care teaching hospital of

- Western Nepal. *Adv Pharmacol Pharm Sci*. 2020;2020:1–6.
13. Kusumawaty, J., Hidayat, N., dan Ginanjar, E. Hubungan Jenis Kelamin Dengan Intensitas Hipertensi Pada Lansia di Wilayah Kerja Puskesmas Lakbok Kabupaten Ciamis. *Jurnal Mutiara Medika*. 2016;16(2):46–51.
 14. Millett ERC, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;363:k4247.
 15. Ilic I, Ilic M. Risk factors for myocardial infarction in women and men: a case-control study. *Biol Life Sci Forum*. 2021;9(13):7–12.
 16. Amrullah S, Harun RC, Bela DD, Try WA. Faktor resiko penyakit infark miokard akut di Rumah Sakit Umum Dewi Sartika Kota Kendari. *J Ilm Karya Kesehatan*. 2022;2(2):21–9.
 17. DiDomenico RJ, Dobesh PP, Finks SW. Acute coronary syndrome. In: DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020. p. 265–300.
 18. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial fibrillation and myocardial infarction: a systematic review and appraisal of pathophysiologic mechanisms. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003347.
 19. Lee HY, Yang PS, Kim TH, Uhm JS, Pak HN, Lee MH. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction: a nationwide propensity-matched study. *Sci Rep*. 2017;7:1–8.
 20. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):852–60.
 21. Göbel K, Eichler S, Wiendl H, Chavakis T, Kleinschnitz C, Meuth SG. The coagulation factors fibrinogen, thrombin, and factor XII in inflammatory disorders—a systematic review. *Front Immunol*. 2018;9:1731.
 22. Onwordi EN, Gamal A, Zaman A. Anticoagulant therapy for acute coronary syndromes. *Interv Cardiol Rev*. 2018;13:87–92.
 23. Setiadi AP, Halim SV. Penyakit kardiovaskular: Seri Pengobatan Rasional. Yogyakarta: Graha Ilmu; 2018.
 24. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.
 25. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI). Pedoman tata laksana fibrilasi atrium. Jakarta: PERKI; 2019. p. 54–5.
 26. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan riset kesehatan dasar (RISKESDAS). Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018.
 27. Obas V, Vasan RS. The aging heart. *Clin Sci*. 2018;132(13):1367–82.
 28. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–743.
 29. Khaznadar AAJ, Wahid SR. Impact of age on risk factors and clinical manifestations of acute coronary syndrome: observations from the coronary care unit of Sulaimani. *Hosp Pract Res*. 2020;5(1):28–34.
 30. Simanungkalit AP, Supit AI. Karakteristik

- dan perjalanan penyakit pasien infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA-EST) tanpa tatalaksana reperfusi pada rumah sakit perifer. *Intisari Sains Medis*. 2022;13(1):148–52.
31. Leentjens J, Peters M, Esselink AC, Smulders Y, Kramers C. Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(11):2356–66.
32. Zehnder JL. Drugs used in disorders of coagulation. In: Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
33. Toulon P, Smahi M, De Pooter N. APTT therapeutic range for monitoring unfractionated heparin therapy. *J Thromb Haemost*. 2021;19(8):2002–6.
34. Syam F, Rahmadani S, Rustam R. Gambaran penggunaan obat pada pasien rawat inap infark miokard akut (IMA) di UPT RSUD Nene Mallomo. *J Pharm Health Res*. 2022;3(2):70–4.
35. Patel S, Singh R, Preuss CV. Warfarin [Updated 2022 Mar 13]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2025 Jul 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>.
36. Leong R, Chu DK, Crowther MA. Direct oral anticoagulants after bariatric surgery—what is the evidence? *J Thromb Haemost*. 2022;20:1988–2000.
37. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):15–31.
38. Yokobus Y. New oral anticoagulants for atrial fibrillation. *J Kedokteran Kesehatan Indones*. 2017;8(2):102–9.
39. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. 2024 heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149:e347–913.
40. Tahaine L, Gharaibeh S, Gharaibeh M. Evaluating unfractionated heparin fixed dosing protocol and establishing an institutional therapeutic range for UFH in hospital setting in Jordan. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(1):73–7.
41. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI). *Pedoman tata laksana sindrom koroner akut*. Edisi V. Jakarta: PERKI; 2024.
42. De Luca L, Uguccioni M, Natale E, Pugliese M, Terranova A, Biffani E, et al. Effectiveness of fondaparinux vs unfractionated heparin following percutaneous coronary intervention in survivors of out-of-hospital cardiac arrest due to acute myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(10):1563–7.
43. Kelleni M, editor. *Anticoagulation Drugs: the Current State of the Art*. London: IntechOpen; 2020. Available from: <https://www.intechopen.com/books/8700>
44. Merck Manuals. Warfarin. Treasure Island (FL): Merck Manuals; 2022 [cited 2025 Jul 21]. Available from: <https://www.merckmanuals.com/>.
45. Patel S, Singh R, Preuss CV, Patel N. Warfarin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Jul 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>
46. Gechlik A, Espinosa J, Lucerna A, Patel K. A brief literature review on heparin: to bolus or not to bolus, that is the question. *Strat Campus Res Day*. 2022;1(1):1–2.
47. Octasari PM, Silvianingsih N. Kesesuaian nilai INR (international normalized ratio) pasien kardiovaskuler dengan terapi warfarin di Poli Spesialis Jantung RS Roemani Muhammadiyah Semarang.

- Cendekia J Pharm. 2022;6(1):46–54.
48. Shikdar S, Vashisht RBP. International normalized ratio (INR). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Jul 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/>.
49. Katzung BG, Biaggioni I. Basic & Clinical Pharmacology. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
50. Kim JS, Song JY, Moon KW, et al. Monitoring of unfractionated heparin using activated partial thromboplastin time: an assessment of the current nomogram and analysis according to age. Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20(7):723–8. doi:10.1177/1076029613485153
51. Puspitasari AD, Suharjono, Yogiarto. Pengaruh lama pemberian fondaparinux terhadap activated partial thromboplastin time (APTT) pada pasien sindroma koroner akut. J Farm Ilmu Kefarm Indones. 2018;5(2):99–106.
52. Kearon C, Johnston M, Moffat K, McGinnis J, Ginsberg JS. Effect of warfarin on activated partial thromboplastin time in patients receiving heparin. Arch Intern Med. 1998;158(10):1140–3.
53. Perry DJ. A practical guide to haemostasis. United Kingdom: Sang Medicine; 2024 [cited 2025 Jul 21]. Available from: <https://practical-haemostasis.com>
54. Santoro RC, Molinari AC, Leotta M, Martini T. Isolated prolongation of activated partial thromboplastin time: not just bleeding risk! Medicina (Kaunas). 2023;59(6):1169.
55. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2018;40:237–69.
56. Carreras ET, Mega JL. Role of oral anticoagulants in patients after an acute coronary syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(3):520–4.
57. Gaurav K, Khan MY, Ponde CK, Kumar VF. Fondaparinux: a cornerstone drug in acute coronary syndrome. World J Cardiol. 2022;14(1):40–53.
58. Nesheiwat Z, Goyal A, Jagtap M. Atrial fibrillation [Updated 2025 Mar 25]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jul 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526072/>
59. Capranzano P, Angiolillo DJ. Antithrombotic management of elderly patients with coronary artery disease. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(7):723–38.
60. Mateti UV, Rajakannan T, Nekkanti H, Rajesh V, Mallaysamy S, Ramachandran P. Drug–drug interactions in hospitalized cardiac patients. J Young Pharm. 2015;3(4):329–33.
61. Antoniewicz AA, Zdanowski R, Bogacki R, et al. Macroscopic hematuria—a leading urological problem in patients on anticoagulant therapy: is the common diagnostic standard still advisable? ISRN Urol. 2013;2013:1–5.
62. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions. Saudi Pharm J. 2014;22(2):83–94.