

# Eksplorasi Faktor-Faktor Determinan *Time in Therapeutic Range* Pada Pasien Lanjut Usia Dengan Fibrilasi Atrium

*Exploring Determinants of Time in Therapeutic Range in Elderly with Atrial Fibrillation*

Agata Christi Febriani Wanggol<sup>1\*</sup>, Chairun Wiedyaningsih<sup>2</sup>, I Dewa Putu Pramantara S<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>3</sup> Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Geriatri FKMMK, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Agata Christi Febriani Wanggol | Email: agata.christi.f@mail.ugm.ac.id

Submitted: 07-01-2025

Revised: 22-01-2025

Accepted: 22-01-2025

## ABSTRAK

Warfarin telah lama digunakan sebagai antikoagulan utama untuk fibrilasi atrium. Dengan indeks terapi sempit, penggunaannya membutuhkan pemantauan ketat, terutama pada lansia yang mengalami perubahan fisiologis yang memengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamiknya. *Time in therapeutic range* (TTR) menjadi parameter utama untuk menilai kualitas kontrol antikoagulasi Warfarin. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi faktor-faktor determinan TTR pada pasien lanjut usia dengan fibrilasi atrium kronik. Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Data diperoleh dari rekam medis pasien fibrilasi atrium yang menjalani rawat jalan di Poli Jantung RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*. Sebanyak 40 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikutsertakan dalam penelitian ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa indeks massa tubuh dan risiko perdarahan (HAS-BLED) berpengaruh terhadap kualitas kontrol antikoagulasi Warfarin. Pasien non-obesitas berpotensi kecil untuk mencapai kontrol antikoagulasi yang baik (TTR  $\geq 65\%$ ) dibandingkan pasien obesitas (OR = 0,14, CI 95% = 0,02 - 0,91, p = 0,039), pasien dengan risiko perdarahan rendah-sedang (skor HAS-BLED 1-2) 9,1 kali lebih berpotensi mencapai TTR  $\geq 65\%$  dibandingkan pasien berisiko tinggi mengalami perdarahan (skor HAS-BLED  $\geq 3$ ) (OR = 9,1, 95% CI = 1,29 - 64,11, p = 0,027).

**Kata kunci:** fibrilasi atrium; Warfarin; lanjut usia; *time in therapeutic range*

## ABSTRACT

Warfarin has long been the primary anticoagulant for atrial fibrillation. Due to its narrow therapeutic index, its use necessitates close monitoring, particularly in elderly patients who experience physiological changes that affect its pharmacokinetics and pharmacodynamics. Time in therapeutic range (TTR) serves as a key parameter for assessing the quality of Warfarin anticoagulation control. This study aims to explore the determinants of TTR in elderly patients with chronic atrial fibrillation. This observational study employed a cross-sectional design. Data were collected from the medical records of atrial fibrillation patients attending the outpatient cardiology clinic at Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta. Sampling was conducted using a consecutive sampling method, with 40 patients meeting the inclusion and exclusion criteria included in the analysis. The results indicate that body mass index (BMI) and bleeding risk (as measured by the HAS-BLED score) significantly influence the quality of Warfarin anticoagulation control. Non-obese patients were less likely to achieve good anticoagulation control (TTR  $\geq 65\%$ ) compared to obese patients (OR = 0.14, 95% CI = 0.02-0.91, p = 0.039). Patients with low-to-moderate bleeding risk (HAS-BLED score 1-2) were 9.1 times more likely to achieve TTR  $\geq 65\%$  compared to those with high bleeding risk (HAS-BLED score  $\geq 3$ ) (OR = 9.1, 95% CI = 1.29-64.11, p = 0.027).

**Keywords:** atrial fibrillation; Warfarin; elderly; time in therapeutic range

## PENDAHULUAN

Fibrilasi atrium merupakan aritmia yang paling umum ditemukan dalam populasi umum, dan peningkatan risikonya terhadap stroke, emboli sistemik, serta gagal jantung semakin meningkatkan beban klinis (Dai et al., 2021). Berdasarkan data *Framingham Heart Study* (FHS), insidensi dan

prevalensi fibrilasi atrium telah meningkat secara global dalam 50 tahun terakhir (Schnabel et al., 2015). Di Indonesia, dengan bertambahnya populasi lanjut usia pada tahun 2050, diperkirakan akan ada peningkatan kejadian fibrilasi atrium (Yuniadi et al., 2015).

Sekitar 20-25% stroke iskemik disebabkan oleh fibrilasi atrium, namun pencegahan stroke masih dapat dilakukan secara efektif dengan penggunaan antikoagulan oral (Alshehri, 2019; Freedman et al., 2016). Hingga saat ini, Warfarin, sebagai antagonis vitamin K, tetap menjadi terapi antikoagulan yang paling banyak digunakan untuk pencegahan stroke jangka panjang pada pasien fibrilasi atrium (Zirlik & Bode, 2017). Sifat farmakokinetik dan farmakodinamik Warfarin yang sulit diprediksi, serta potensi interaksi dengan obat dan makanan lainnya, serta indeks terapeutiknya yang sempit dan risiko komplikasi fatal ketika INR berada di luar rentang target menyebabkan diperlukan pemantauan yang ketat pada penggunaan Warfarin. Pemantauan tersebut dilakukan dengan menilai kualitas kontrol antikoagulasi Warfarin yang dapat dilihat dari persentase waktu di mana INR pasien berada dalam rentang target, yang disebut dengan *time in therapeutic range* (TTR) (Tadesse et al., 2022).

Panduan NICE menyatakan TTR  $\geq 65\%$  sebagai kontrol antikoagulasi yang baik, karena kejadian tromboemboli dan perdarahan mayor rendah pada TTR tersebut. Baik faktor klinis dan demografi diketahui dapat mempengaruhi kualitas kontrol antikoagulasi Warfarin (Apostolakis et al., 2013). Kecenderungan kelompok lanjut usia untuk mengalami perubahan fisiologis maupun penurunan fungsi organ akan berdampak pada farmakokinetik dan farmakodinamik Warfarin yang sejak awal sangat variatif, sehingga penting untuk secara khusus mengevaluasi kualitas kontrol antikoagulasi Warfarin beserta faktor-faktor yang mempengaruhinya.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif analitik dengan desain penelitian *cross sectional* untuk memberikan gambaran kualitas kontrol antikoagulasi Warfarin pada pasien lanjut usia dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada periode Agustus – Oktober 2024 setelah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, dengan nomor KE/FK/0881/EC/2024.

Data pada penelitian ini diperoleh dari rekam medis pasien lanjut usia dengan fibrilasi atrium yang menjalani rawat jalan di Poli Jantung RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Data yang diambil yaitu jenis kelamin, usia, dosis Warfarin oral pada fase pemeliharaan, nilai INR dan interval kontrol INR (untuk menghitung TTR), komorbid yang berhubungan dengan risiko stroke dan perdarahan (dinilai dengan skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc dan skor HAS-BLED), serta obat rutin lain yang digunakan selama mendapatkan terapi Warfarin.

Kriteria inklusi penelitian ini yaitu (1) pasien rawat jalan laki-laki dan perempuan berusia  $\geq 65$  tahun, (2) sudah mendapatkan terapi antikoagulan Warfarin rutin selama  $>6$  bulan, (3) pasien dengan data rekam medis yang lengkap disertai pemeriksaan INR. Kriteria eksklusi meliputi (1) pasien dengan hepatitis atau penyakit liver kronik, (2) pasien dengan terapi Warfarin yang diinterupsi dengan alasan apapun, (3) pasien dengan interval pemeriksaan INR  $\geq 60$  hari. Jumlah sampel dihitung berdasarkan rumus perhitungan sampel untuk desain penelitian *cross sectional* (Lemeshow, 1993), dibutuhkan sebanyak 40 orang untuk menjadi subjek penelitian. Sampel diambil menggunakan teknik *consecutive sampling*.

Karakteristik demografi dan klinis pasien ditampilkan pada tabel dalam bentuk persentase. *Time in therapeutic range* pada penelitian ini merupakan persentase jumlah hari dimana INR berada dalam rentang target (1,6-2,6) yang diperoleh dari hasil interpolasi linear Rosendaal antara 2 nilai INR (INR pada pemeriksaan sebelumnya dan INR pada saat kontrol selanjutnya). Pengaruh karakteristik demografi dan klinis pasien terhadap TTR (analisis bivariat) akan dianalisis dengan uji *chi-square*, uji *fisher exact* menjadi alternatif jika data tidak memenuhi syarat uji *chi-square*. Faktor-faktor dengan nilai  $p < 0,25$  akan dilanjutkan untuk dianalisis secara simultan menggunakan uji regresi logistik berganda. Faktor dengan nilai  $p < 0,05$  menjadi faktor faktor yang berpengaruh signifikan terhadap *time in therapeutic range*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Subjek Penelitian

Jumlah pasien laki-laki (57,5%) lebih banyak dibandingkan perempuan (17%), dipengaruhi oleh faktor biologis, hormonal, dan komorbiditas. Laki-laki memiliki risiko lebih tinggi terhadap hipertensi, penyakit arteri koroner, diabetes, serta cenderung memiliki volume atrium kiri lebih besar dan fibrosis atrium yang memicu fibrilasi atrium. Sementara itu, hormon estrogen pada perempuan memberikan perlindungan terhadap gangguan kardiovaskular sebelum menopause. Setelah menopause, risiko fibrilasi atrium pada perempuan meningkat, tetapi tetap lebih rendah dibandingkan laki-laki seusia (Pothineni & Vallurupalli, 2018; Schnabel et al., 2017).

Mayoritas pasien berusia 65-69 tahun, sementara proporsi usia 70-74 tahun dan  $\geq 75$  tahun lebih kecil dan serupa. Mortalitas akibat komplikasi dan multimorbiditas serta gejala fibrilasi atrium yang tertutupi oleh kondisi kesehatan lain pada usia lanjut dapat menjelaskan proporsi yang lebih rendah pada kelompok usia lebih tua (Morseth et al., 2021; Paludan-Müller et al., 2024; Parks et al., 2024). Multimorbiditas juga meningkatkan jumlah obat yang dikonsumsi pada pasien lanjut usia, sehingga dapat meningkatkan potensi interaksi obat lain yang dikonsumsi bersamaan dengan Warfarin. Sebanyak 85% pasien penelitian ini mendapatkan terapi yang berpotensi berinteraksi dengan Warfarin (Gujjarlamudi, 2016).

Dosis Warfarin yang dibutuhkan untuk mencapai target terapeutik semakin berkurang seiring meningkatnya usia. Hal ini disebabkan karena pasien lanjut usia lebih sensitif terhadap Warfarin dibandingkan pasien yang lebih muda (Miura et al., 2009). Warfarin dengan dosis 2-5 mg/hari dapat mencapai antikoagulasi yang stabil pada pasien lanjut usia (De Padua Mansur et al., 2012). Dosis Warfarin yang diterima pasien ini dibagi menjadi 2 kelompok ( $< 2,5$  mg/hari vs  $\geq 2,5$  mg/hari) berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Okumura et al. (2011). Pada penelitian ini, jumlah pasien pada 2 kelompok dosis sama.

Pasien non-obesitas ditemukan lebih banyak dibandingkan pasien obesitas (65% vs 35%) pada penelitian ini. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Yanagisawa et al. (2016), pasien lanjut usia dengan fibrilasi atrium memiliki indeks massa tubuh lebih kecil dibandingkan pasien yang lebih muda.

Risiko stroke dan perdarahan pada pasien dalam penelitian ini didominasi oleh kategori risiko stroke dan perdarahan yang tinggi (Skor  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$  & skor  $HAS-BLED \geq 3$ ). Serupa dengan penelitian Azmi et al. (2020), 83% pasien fibrilasi atrium memiliki skor  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ , menunjukkan risiko stroke signifikan. Gallego et al. (2012) menemukan median skor  $HAS-BLED$  sebesar 2, dengan 29% pasien memiliki skor  $\geq 3$ , yang mengindikasikan risiko perdarahan tinggi. Komorbiditas seperti diabetes, hipertensi, gagal jantung, dan penyakit katup jantung meningkatkan risiko stroke, tromboemboli, kejadian kardiovaskular, serta perdarahan, terutama pada pasien dengan skor  $HAS-BLED \geq 3$  (Azmi et al., 2020; Gallego et al., 2012; Lip et al., 2012).

Pemantauan INR yang rutin memegang peranan penting pada pasien fibrilasi atrium untuk menjaga keseimbangan antara pencegahan stroke dan risiko perdarahan. Dalam penelitian ini, sebagian besar pasien memiliki frekuensi monitoring INR lebih  $> 7$  kali per tahun, kemungkinan besar disebabkan oleh kerentanan pasien lanjut usia terhadap efek samping terapi, sehingga membutuhkan pengawasan yang lebih intensif.

### Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Kualitas Kontrol Antikoagulasi Warfarin Berdasarkan Analisis Bivariat

Dari analisis bivariat (tabel II), laki-laki cenderung lebih banyak mencapai kontrol antikoagulasi yang baik dibandingkan perempuan (60% vs 40%), meskipun tidak signifikan ( $p=0,145$ ). Apostolakis et al. (2013) memvalidasi skor  $SAME-TT_2R_2$  untuk memprediksi kontrol INR yang buruk pada pasien fibrilasi atrium, dengan jenis kelamin perempuan sebagai salah satu prediktor kualitas antikoagulasi. Perempuan cenderung memiliki rentang waktu dalam target terapi yang lebih rendah, meski alasan pastinya belum jelas. Studi meta-analisis oleh Costa Viana et al. (2021) juga mengonfirmasi hubungan antara jenis kelamin perempuan dan kontrol antikoagulasi yang buruk.

Pasien non-obesitas cenderung memiliki kontrol antikoagulasi yang buruk,  $TTR \geq 65\%$  didominasi oleh pasien obesitas ( $p = 0,123$ ). Beberapa penelitian menunjukkan hasil serupa

**Tabel I. Karakteristik Subjek Penelitian**

Variabel	Total	Persentase
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	23	57,5%
Perempuan	17	42,5%
<b>Usia</b>		
65-69 tahun	20	50%
70-74 tahun	10	25%
≥75 tahun	10	25%
<b>Indeks Massa Tubuh</b>		
Non-obesitas (<25 kg/m <sup>2</sup> )	26	65%
Obesitas (≥25 kg/m <sup>2</sup> )	14	35%
<b>Dosis Warfarin Oral</b>		
<2,5 mg/hari	20	50%
≥2,5 mg/hari	20	50%
<b>Skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>		
Rendah-sedang (0-1)	2	5%
Tinggi (≥2)	38	95%
<b>Skor HAS-BLED</b>		
Rendah-sedang (0-2)	14	35%
Tinggi (≥3)	26	65%
<b>Interaksi Obat-Warfarin</b>		
Tidak Ada Interaksi	6	15%
Ada Interaksi	34	85%
<b>Frekuensi Monitoring INR/tahun</b>		
≤7 kali/tahun	6	15%
>7 kali/tahun	34	85%

(Senoo & Lip, 2016; Yanagisawa et al., 2016; Zhu et al., 2016), hal ini disebabkan karena berat badan yang rendah berhubungan dengan fungsi endotel dan inflamasi sistemik yang buruk yang berkontribusi pada agregasi dan adhesi platelet, stroke atau emboli sistemik, serta kematian (Zhu et al., 2016).

Sebagian besar pasien dalam penelitian ini menerima warfarin <2,5 mg/hari (75%), sementara 25% menerima ≥2,5 mg/hari. Dosis Warfarin tidak menunjukkan pengaruh signifikan terhadap waktu INR berada dalam rentang terapi (1,6-2,6). Berbeda dengan temuan (Okumura et al., 2011), yang melibatkan pasien dengan rentang usia dan dosis Warfarin yang lebih luas, penelitian ini lebih terfokus pada dosis yang relatif sempit (2-5 mg/hari), sehingga hubungan dosis Warfarin dengan waktu dalam rentang terapi tidak signifikan.

Penelitian ini tidak menemukan adanya pengaruh atau hubungan skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc dengan TTR (p=0,442). Penelitian oleh Smith et al. (2024) menunjukkan distribusi proporsi skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc pada kedua kelompok TTR tidak berbeda menyebabkan skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc tidak berpengaruh terhadap TTR. Pada penelitian lain, terlihat hasil yang berbeda, skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ditemukan berkorelasi negatif dengan TTR (Turk et al., 2015). Skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 0-1 memiliki TTR 70% (IQR 58-82%), 2-4 memiliki TTR 69% (IQR 55-80%), sedangkan TTR pada kelompok dengan skor ≥5 adalah 65% (IQR 51-77%), risiko stroke berpengaruh signifikan terhadap TTR (p = 0,001) (Pokorney et al., 2015).

Risiko perdarahan tinggi pada penelitian ini paling banyak ditemukan pada kelompok TTR <65%, sedangkan kelompok TTR ≥65% didominasi oleh pasien dengan risiko perdarahan rendah-sedang (p = 0,123). Beberapa penelitian lain juga menunjukkan hasil serupa (S. L. Lee et al., 2021; Rivera-Caravaca et al., 2017).

Beberapa obat dalam penelitian ini berpotensi berinteraksi dengan Warfarin, namun tidak signifikan memengaruhi kontrol antikoagulasinya (p = 1,000). Penelitian lain melaporkan hasil berbeda (Feungfu et al., 2021; Ramya M et al., 2020). Enzim CYP2C9 merupakan faktor utama dalam

**Tabel II. Analisis Bivariat**

Variabel	TTR <65% (n = 30)	TTR ≥65% (n = 10)	p-value
<b>Jenis Kelamin</b>			
Laki-laki, n (%)	15 (50%)	8 (80%)	0,145 <sup>b*</sup> fisher
Perempuan, n(%)	15 (50%)	2 (20%)	
<b>Indeks Massa Tubuh</b>			
Non-obesitas (<25 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	22 (73,33%)	4 (40%)	0,123 <sup>b*</sup>
Obesitas (≥25 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	8 (26,67%)	6 (60%)	
<b>Dosis Warfarin Oral/hari</b>			
<2,5 mg/hari, n (%)	14 (46,67%)	6 (60%)	0,715 <sup>a</sup>
≥2,5 mg/hari, n (%)	16 (53,33%)	4 (40%)	
<b>Skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>			
Rendah-sedang (0-1), n (%)	1 (3,3%)	1 (10%)	0,442 <sup>b</sup>
Tinggi (≥2), n (%)	29 (96,7%)	9 (90%)	
<b>Skor HAS-BLED</b>			
Rendah-sedang (0-2), n (%)	8 (26,7%)	6 (60%)	0,123 <sup>b*</sup>
Tinggi (≥3), n (%)	22 (73,3%)	4 (40%)	
<b>Interaksi Obat-Warfarin</b>			
Tidak Ada Interaksi, n (%)	5 (16,67%)	1 (10%)	1,000 <sup>b</sup>
Ada Interaksi, n (%)	25 (83,33%)	9 (90%)	
<b>Frekuensi Monitoring INR/tahun</b>			
≤7 kali/tahun, n (%)	4 (13,3%)	2 (20%)	0,629 <sup>b</sup>
>7 kali/tahun, n (%)	26 (86,7%)	8 (80%)	

<sup>a</sup>Analisis menggunakan uji *Chi-square*; <sup>b</sup>Analisis menggunakan uji *Fisher Exact*; \*Nilai p <0,25, variabel diikutsertakan ke dalam analisis multivariat dengan uji regresi logistik berganda

**Tabel III. Analisis Multivariat**

Variabel	TTR <65% <sup>a</sup> (n = 30)	TTR ≥65% (n = 10)	OR (95% CI Lower-Upper)	p-value
<b>Jenis Kelamin</b>				
Laki-laki, n (%)	15 (50%)	8 (80%)	6,4 (0,90 – 45,89)	0,064
Perempuan, n(%) <sup>b</sup>	15 (50%)	2 (20%)		
<b>Indeks Massa Tubuh</b>				
Non-obesitas (<25 kg/m <sup>2</sup> )	22(73,33%)	4 (40%)	0,14 (0,02 – 0,91)	0,039*
Obesitas (≥25 kg/m <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>	8 (26,67%)	6 (60%)		
<b>Skor HAS-BLED</b>				
Rendah-sedang (0-2)	8 (26,7%)	6 (60%)	9,1 (1,29 – 64,11)	0,027*
Tinggi (≥3) <sup>d</sup>	22 (73,3%)	4 (40%)		

<sup>a</sup>Pembandingan pada variabel dependen (TTR); <sup>b</sup>Pembandingan pada variabel jenis kelamin; <sup>c</sup>Pembandingan pada variabel skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc; <sup>d</sup>Pembandingan pada variabel skor HAS-BLED; \*Hasil signifikan (p<0,05)

metabolisme Warfarin, sehingga obat yang menghambat enzim ini dapat secara signifikan meningkatkan atau menurunkan efek Warfarin (M. T. M. Lee & Klein, 2013). Dalam penelitian ini, interaksi yang melibatkan CYP2C9 ditemukan sangat sedikit. Sebagian besar interaksi yang diamati terjadi melalui mekanisme penghambatan atau peningkatan metabolisme oleh enzim CYP3A4, yang memetabolisme R-Warfarin, enansiomer dengan potensi lebih rendah dibandingkan S-Warfarin, yang dimetabolisme oleh CYP2C9.

Hubungan antara frekuensi monitoring INR tahunan dan TTR tidak signifikan dalam penelitian ini (p = 0,629), berbeda dengan temuan beberapa studi lain yang menunjukkan hubungan signifikan (Celik et al., 2015; Dinc Asarcikli et al., 2021). Hal ini mengindikasikan bahwa monitoring INR rutin saja tidak cukup untuk memastikan kontrol antikoagulasi Warfarin yang optimal, karena kontrol tersebut dipengaruhi oleh berbagai faktor lain.

### **Berdasarkan Analisis Multivariat**

Berdasarkan hasil analisis bivariat, faktor yang dilanjutkan ke analisis multivariat (tabel III) untuk dilihat pengaruhnya secara simultan terhadap *time in therapeutic range* (TTR) adalah jenis kelamin, indeks massa tubuh dan skor HAS-BLED ( $p < 0,25$ ). Faktor yang ditemukan berpengaruh signifikan terhadap kualitas kontrol antikoagulasi Warfarin adalah indeks massa tubuh dan skor HAS-BLED ( $p < 0,05$ ).

Pasien yang termasuk kategori non-obesitas memiliki potensi kecil untuk mencapai kontrol antikoagulasi yang baik (TTR  $\geq 65\%$ ) dibandingkan pasien obesitas (OR = 0,14, CI 95% = 0,02 – 0,91,  $p = 0,039$ ), sedangkan pasien dengan risiko perdarahan rendah-sedang (skor HAS-BLED 0-2) 9,1 kali lebih berpotensi mencapai kontrol antikoagulasi yang baik dibandingkan pasien berisiko tinggi mengalami perdarahan (OR = 9,1, 95% CI = 1,29 – 64,11,  $p = 0,027$ ). Jenis kelamin tidak berpengaruh signifikan terhadap TTR ( $p = 0,064$ ), meskipun demikian laki-laki 6,4 kali lebih berpotensi mencapai kontrol antikoagulasi yang baik (TTR  $\geq 65\%$ ) dibandingkan perempuan (OR = 6,4, 95% CI = 0,90 – 45,89).

### **KESIMPULAN**

Penelitian ini menunjukkan bahwa kualitas kontrol antikoagulasi Warfarin pada pasien lanjut usia dengan fibrilasi atrium dalam penelitian masih buruk, faktor-faktor yang ditemukan signifikan berpengaruh terhadap kualitas kontrol antikoagulasi Warfarin adalah indeks massa tubuh dan risiko perdarahan. Untuk mencapai kualitas kontrol antikoagulasi yang baik (TTR  $\geq 65\%$ ), diperlukan pendekatan holistik dan pertimbangan terkait berbagai faktor pada pasien yang berpotensi mempengaruhi kontrol antikoagulasi Warfarin.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Terima kasih kepada Fakultas Farmasi UGM yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian ini dan kepada RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang telah memberikan izin dan memfasilitasi jalannya penelitian ini.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Alshehri, A. (2019). Stroke in atrial fibrillation: Review of risk stratification and preventive therapy. *Journal of Family and Community Medicine*, 26(2), 92. [https://doi.org/10.4103/jfcm.JFCM\\_99\\_18](https://doi.org/10.4103/jfcm.JFCM_99_18)
- Apostolakis, S., Sullivan, R. M., Olshansky, B., & Lip, G. Y. H. (2013). Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation on Warfarin. *Chest*, 144(5), 1555–1563. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0054>
- Azmi, A. B., Yanni, M., & Efrida, E. (2020). Profil Klinis Pasien Fibrilasi Atrium di RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode 1 Januari – 31 Desember 2017. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9(1S), 1. <https://doi.org/10.25077/jka.v9i1S.1148>
- Costa Viana, C., Da Silva Praxedes, M. F., Freitas Nunes De Sousa, W. J., Bartolazzi, F., Sousa Vianna, M., Padilha Da Silva, J. L., & Parreiras Martins, M. A. (2021). Sex-influence on the time in therapeutic range (TTR) during oral anticoagulation with coumarin derivatives: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(12), 4488–4503. <https://doi.org/10.1111/bcp.14892>
- Dai, H., Zhang, Q., Much, A. A., Maor, E., Segev, A., Beinart, R., Adawi, S., Lu, Y., Bragazzi, N. L., & Wu, J. (2021). Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990–2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, 7(6), 574–582. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa061>
- De Padua Mansur, A., Takada, J. Y., Avakian, S. D., & Strunz, C. M. C. (2012). Warfarin doses for anticoagulation therapy in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Clinics*, 67(6), 543–546. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(06\)01](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(06)01)
- Freedman, B., Potpara, T. S., & Lip, G. Y. H. (2016). Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Lancet*, 388(10046), 806–817. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31257-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31257-0)

- Gallego, P., Roldán, V., Torregrosa, J. M., Gálvez, J., Valdés, M., Vicente, V., Marín, F., & Lip, G. Y. H. (2012). Relation of the HAS-BLED Bleeding Risk Score to Major Bleeding, Cardiovascular Events, and Mortality in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5(2), 312–318. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.967000>
- Gujjarlamudi, H. (2016). Polytherapy and drug interactions in elderly. *Journal of Mid-Life Health*, 7(3), 105. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.191021>
- Lee, M. T. M., & Klein, T. E. (2013). Pharmacogenetics of warfarin: Challenges and opportunities. *Journal of Human Genetics*, 58(6), 334–338. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.40>
- Lee, S. L., Ong, T. J., Mazlan-Kepli, W., Mageswaran, A., Tan, K. H., Abd-Malek, A.-M., & Cronshaw, R. (2021). Patients' time in therapeutic range on warfarin among atrial fibrillation patients in Warfarin Medication Therapy Adherence Clinic. *World Journal of Cardiology*, 13(9), 483–492. <https://doi.org/10.4330/wjc.v13.i9.483>
- Lemeshow, S. (Ed.). (1993). *Adequacy of sample size in health studies* (Repr). Wiley.
- Lip, G. Y. H., Banerjee, A., Lagrenade, I., Lane, D. A., Taillandier, S., & Fauchier, L. (2012). Assessing the Risk of Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5(5), 941–948. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.972869>
- Miura, T., Nishinaka, T., Terada, T., & Yonezawa, K. (2009). Relationship between aging and dosage of warfarin: The current status of warfarin anticoagulant therapy for Japanese outpatients in a department of cardiovascular medicine. *Journal of Cardiology*, 53(3), 355–360. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2008.12.003>
- Morseth, B., Geelhoed, B., Linneberg, A., Johansson, L., Kuulasmaa, K., Salomaa, V., Iacoviello, L., Costanzo, S., Söderberg, S., Niiranen, T. J., Vishram-Nielsen, J. K. K., Njølstad, I., Wilsgaard, T., Mathiesen, E. B., Løchen, M.-L., Zeller, T., Blankenberg, S., Ojeda, F. M., & Schnabel, R. B. (2021). Age-specific atrial fibrillation incidence, attributable risk factors and risk of stroke and mortality: Results from the MORGAM Consortium. *Open Heart*, 8(2), e001624. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001624>
- Okumura, K., Komatsu, T., Yamashita, T., Okuyama, Y., Harada, M., Konta, Y., Hatayama, T., Horiuchi, D., & Tsushima, E. (2011). Time in the Therapeutic Range During Warfarin Therapy in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation - A Multicenter Study of Its Status and Influential Factors -: - A Multicenter Study of Its Status and Influential Factors -. *Circulation Journal*, 75(9), 2087–2094. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0350>
- Paludan-Müller, C., Vad, O. B., Stampe, N. K., Diederichsen, S. Z., Andreasen, L., Monfort, L. M., Fosbøl, E. L., Køber, L., Torp-Pedersen, C., Svendsen, J. H., & Olesen, M. S. (2024). Atrial fibrillation: Age at diagnosis, incident cardiovascular events, and mortality. *European Heart Journal*, 45(24), 2119–2129. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae216>
- Parks, A. L., Frankel, D. S., Kim, D. H., Ko, D., Kramer, D. B., Lydston, M., Fang, M. C., & Shah, S. J. (2024). Management of atrial fibrillation in older adults. *BMJ*, e076246. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076246>
- Pokorney, S. D., Simon, D. N., Thomas, L., Fonarow, G. C., Kowey, P. R., Chang, P., Singer, D. E., Ansell, J., Blanco, R. G., Gersh, B., Mahaffey, K. W., Hylek, E. M., Go, A. S., Piccini, J. P., & Peterson, E. D. (2015). Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *American Heart Journal*, 170(1), 141–148.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.03.017>
- Pothineni, N. V., & Vallurupalli, S. (2018). Gender and Atrial Fibrillation: Differences and Disparities. *US Cardiology Review* 2018;12(2):103–6. <https://doi.org/10.15420/usc.2017:39:1>
- Rivera-Caravaca, J. M., Roldán, V., Esteve-Pastor, M. A., Valdés, M., Vicente, V., Lip, G. Y. H., & Marín, F. (2017). Importance of time in therapeutic range on bleeding risk prediction using clinical risk scores in patients with atrial fibrillation. *Scientific Reports*, 7(1), 12066. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11683-2>
- Schnabel, R. B., Pecun, L., Ojeda, F. M., Lucerna, M., Rzayeva, N., Blankenberg, S., Darius, H., Kotecha, D., Caterina, R. D., & Kirchhof, P. (2017). Gender differences in clinical presentation and 1-year

- outcomes in atrial fibrillation. *Heart*, 103(13), 1024–1030. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310406>
- Schnabel, R. B., Yin, X., Gona, P., Larson, M. G., Beiser, A. S., McManus, D. D., Newton-Cheh, C., Lubitz, S. A., Magnani, J. W., Ellinor, P. T., Seshadri, S., Wolf, P. A., Vasani, R. S., Benjamin, E. J., & Levy, D. (2015). 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. *The Lancet*, 386(9989), 154–162. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61774-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8)
- Senoo, K., & Lip, G. Y. H. (2016). Body Mass Index and Adverse Outcomes in Elderly Patients With Atrial Fibrillation: The AMADEUS Trial. *Stroke*, 47(2), 523–526. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011876>
- Smith, S., Hogan, A. R., & Richow, W. (2024). Impact of Time in Therapeutic Range on Adverse Events in Atrial Fibrillation Patients in an Ambulatory Care Setting. *Hospital Pharmacy*, 00185787241303914. <https://doi.org/10.1177/00185787241303914>
- Tadesse, T. A., Tegegne, G. T., Yadeta, D., Chelkaba, L., & Fenta, T. G. (2022). Anticoagulation control, outcomes, and associated factors in long-term-care patients receiving warfarin in Africa: A systematic review. *Thrombosis Journal*, 20(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00416-9>
- Turk, U. O., Tuncer, E., Alioglu, E., Yuksel, K., Pekel, N., Ozpelit, E., Vuran, O., & Tengiz, I. (2015). Evaluation of the impact of warfarin time in therapeutic range on outcomes of patients with atrial fibrillation in Turkey: Perspectives from the observational, prospective WATER Registry. *Cardiology Journal*, 22(5), 567–575. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2015.0035>
- Yanagisawa, S., Inden, Y., Yoshida, N., Kato, H., Miyoshi-Fujii, A., Mizutani, Y., Ito, T., Kamikubo, Y., Kanzaki, Y., Hirai, M., & Murohara, T. (2016). Body mass index is associated with prognosis in Japanese elderly patients with atrial fibrillation: An observational study from the outpatient clinic. *Heart and Vessels*, 31(9), 1553–1561. <https://doi.org/10.1007/s00380-015-0765-y>
- Yuniadi, Y., Hanafy, D. A., Rahardjo, S. B., Tondas, A. E., Maharani, E., Hermanto, D. Y., & Munawar, M. (2015). 2014 Indonesian Heart Association Guidelines of Management of Atrial Fibrillation. *Indonesian Journal of Cardiology*, 102–133. <https://doi.org/10.30701/ijc.v35i2.398>
- Zhu, W., Wan, R., Liu, F., Hu, J., Huang, L., Li, J., & Hong, K. (2016). Relation of Body Mass Index With Adverse Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of the American Heart Association*, 5(9), e004006. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004006>
- Zirlik, A., & Bode, C. (2017). Vitamin K antagonists: Relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 43(3), 365–379. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1446-0>