

BAB I**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Pembekuan darah pada pembuluh darah yang terluka mengalami proses kompleks dengan melibatkan faktor von Willebrand dan kolagen yang menyebabkan pelekatan dan pengaktifan trombosit. Trombosit membentuk tromboksan A_2 (TXA₂) yaitu aktivator trombosit dan vasokonstriktor kuat (Periayah, 2017). Produk yang disekresikan dari granula trombosit mencakup adenosin difosfat (ADP) sebagai penginduksi agregasi trombosit yang kuat dan serotonin. Aktifnya trombosit menyebabkan terjadinya perubahan di reseptor integrin $\alpha_{IIb}\beta_{III}$ sehingga terjadi pelekatan platelet pada pembuluh darah yang terluka. Platelet yang menumpuk akan membentuk agregasi platelet dan terjadi pembekuan yang berpeluang menimbulkan sumbatan pada pembuluh darah (Zehnder, 2012). Sumbatan yang terjadi pada pembuluh darah dapat menyebabkan terjadinya berbagai macam penyakit berdasarkan letak sumbatan. Penyakit yang dapat timbul adalah *pulmonary embolism* (PE), *deep vein thrombosis* (DVT), *cerebrovascular accident* (CVA), *coronary artery disease* (CAD) karena adanya sumbatan pada pembuluh darah (Tubaro, 2018). Terapi antikoagulan diberikan dengan tujuan untuk menghambat terjadinya sumbatan pada sistem koagulasi darah saat sudah aktif sehingga mencegah terbentuknya trombus pada pembuluh darah. Trombus pada penyakit jantung koroner disebabkan oleh pecahnya aterosklerosis.

Penyakit jantung koroner (PJK) atau biasa disebut *coronary artery disease* (CAD) adalah penyakit pada arteri koronaria karena suatu kelainan yang disebabkan adanya penyempitan atau penghambatan pembuluh arteri yang menyebabkan ketidakseimbangan antara suplai darah dan oksigen yang bisa menyebabkan iskemia miokard. Pada penyakit jantung koroner diklasifikasikan menjadi sindroma koroner akut (*Acute Coronary Syndrome* / ACS) dan kronik angina pectoris stabil (Dobesh, 2019). Sindrom koroner akut, yang biasanya terdiri dari infark miokard (*Myocardial Infarction* / MI) dan angina yang tidak stabil (*Unstable Angina* / UA), merupakan bentuk-bentuk dari penyakit jantung koroner (PJK) yang dapat menyebabkan kematian terbanyak. Penyebab terjadinya ACS

yaitu pecahnya atau erosi plak arterosklerosis pada arteri koronaria dengan kelanjutan aktivasi dan agregasi serta aktivasi pembekuan darah ekstrinsik (Dipiro, 2019).

Kematian yang disebabkan oleh penyakit kardiovaskular menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2017 sebesar 31% atau 17,9 juta kematian di seluruh dunia. Penyakit jantung koroner menyebabkan kematian sebesar 42,3% (7,4 juta) dengan prevalensi sebesar 1,5% di Indonesia menurut Riskesdas tahun 2018. Setiap tahun lebih dari 1,1 juta orang Amerika akan mengalami ACS, dan 813.000 didiagnosis karena MI, diperkirakan 116.800 orang Amerika meninggal karena MI setiap tahun. Setiap tahun, sekitar 660.000 orang Amerika akan terkena penyakit koroner. (Rogers, 2019).

Manifestasi klinis dari penyakit jantung koroner yaitu nyeri di dada seperti tertekan berat dan nyeri di dada dirasakan pada dada bagian tengah atau di dada kiri depan atau menjalar ke lengan kiri. Hal ini menunjukkan bahwa terjadi penyempitan di arteri koronaria sebanyak 70%. Manifestasi tersebut termasuk dalam bagian dari angina pectoris yang merupakan suatu sindroma dimana terdapat sakit dada saat melakukan aktivitas karena adanya iskemik miokard. Iskemik miokard menyebabkan terjadinya infark miokard (*Myocardial Infarction*). Infark miokard dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu, STEMI (*ST-Elevation Myocardial Infarction*) dan NSTEMI (*Non ST-Elevation Myocardial Infarction*) (Wu *et al.*, 2018). Pada pasien STEMI mengalami perubahan terhadap hasil pemeriksaan EKG (Elektrokardiogram), dimana adanya peningkatan di bagian gelombang ST dan mengakibatkan kematian yang mendadak (Roffi, 2016).

Penyakit jantung koroner, terutama sindroma koroner akut (SKA) dapat diberikan terapi anti iskemia yang terdiri dari obat-obatan beta bloker, nitrat, *calcium channel blockers* (CCBs), antiplatelet, antikoagulan, kombinasi antiplatelet dan antikoagulan, penghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE) dan statin. Penatalaksanaan pada pasien dengan diagnosis kemungkinan PJK atau PJK atas dasar keluhan dengan angina sebelum ada hasil dari EKG maka diberikan terapi awal yaitu morfin, oksigen, nitrat, aspirin (disingkat MONA). Jika hasil dari EKG sudah keluar dan pasien didiagnosis dengan STEMI, NSTEMI, angina pectoris tidak stabil akan diberikan terapi lanjut diantaranya pemberian antikoagulan (PERKI, 2015).

Antikoagulan adalah obat-obatan yang secara ideal dapat mencegah trombosis patologik dan membatasi cedera reperfusi sehingga mencegah terjadinya gumpalan darah di pembuluh darah arteri dan pembuluh darah vena jantung, tetapi memungkinkan tubuh

melakukan respons yang normal terhadap cedera vaskular dan membatasi perdarahan. Antikoagulan mencegah terjadinya gumpalan dengan cara fase inisiasi TF-VIIa (*Tissue Factor-VIIa*) pada mekanisme pembekuan darah dengan disertai pelemahan terhadap jalur intrinsik sekunder yang merupakan fase pembentukan bekuan darah. Antikoagulan menghambat terjadinya koagulasi dengan berbagai cara, diantaranya adalah berikatan dengan antitrombin III sehingga menghambat faktor-faktor pembekuan membentuk kompleks dengan antitrombin yang aktif. Faktor pembekuan tersebut antara lain trombin, faktor Xa, faktor XIa, faktor IXa (Gobel, 2018).

Pada penggunaan antikoagulan dapat mengurangi terjadinya iskemik miokard namun antikoagulan juga dapat menimbulkan perdarahan pada pasien PJK sehingga perlu dimonitor (Anderson, 2013). Perdarahan mampu meningkatkan resiko terjadinya kematian. Terapi antikoagulan seharusnya dipilih yang paling minimal menyebabkan terjadinya perdarahan (Trailokya, 2015).

Ada beberapa jenis antikoagulan yang dapat diberikan antara lain: LMWH (*Low Molecular Weight Heparin*), UFH (*Unfractionated Heparin*), *Vitamin K Antagonists*, *Direct Thrombin Inhibitor* dan *Factor Xa Inhibitor* (Harter, 2015). Penggunaan LMWH pada PJK bertujuan untuk menurunkan adanya resiko pendarahan dibandingkan penggunaan UFH. Banyak keuntungan dari LMWH secara farmakologi seperti mengurangi pengawasan, mudahnya penggunaan, dan resiko adanya trombositopenia yang lebih rendah (Puymirat *et al*, 2013).

Antikoagulan yang sering digunakan untuk terapi pasien STEMI (*ST-Elevation Myocardial Infarction*) adalah UFH (*Unfractionated Heparin*) diikuti oleh bivalirudin yang termasuk dalam golongan *Direct Thrombin Inhibitor* dan LMWH (*Low Molecular Weight Heparin*). Pada pasien NSTEMI, UFH juga masih sering digunakan, meskipun LMWH dan bivalirudin relatif lebih baik. Pada pasien NSTEMI, penggunaan LMWH (terutama enoxaparin) merupakan pilihan yang lebih efektif dan aman sebagai pengganti UFH. Adanya pendarahan pada penggunaan antikoagulan sering ditemukan karena perbedaan karakteristik, strategi terapi, dan penyakit penyerta pada regimen antikoagulan yang spesifik (Onwordi, 2018).

Fondaparinux yang termasuk antikoagulan merupakan sintetik polisakarida. Fondaparinux menghambat faktor Xa secara tidak langsung dengan mengikat antitrombin dan menginduksi perubahan konformasi yang memungkinkan penghambatan

faktor X (Nutescu, 2016). Perannya sebagai antikoagulan lebih baik dibandingkan dengan antikoagulan golongan LMWH (terutama enoxaparin). Penggunaan fondaparinux masih menimbulkan terjadinya perdarahan meskipun dinilai lebih baik dibandingkan dengan golongan LMWH. Pemberian *Vitamin K Antagonists* untuk mengurangi resiko perdarahan lebih baik dibandingkan fondaparinux diberikan secara tunggal (Mehta *et al*, 2013).

Perdarahan yang terjadi pada pemberian antikoagulan golongan LMWH dan UFH sebanyak 53% dari 230 rawat inap mengalami perdarahan minor, 32% mengalami perdarahan sedang, dan 15% mengalami perdarahan mayor seperti perdarahan intrakranial. Perdarahan mayor pada gastrointestinal sebanyak 52% dari 56 pasien, 34% perdarahan intrakranial, dan 14% perdarahan pada daerah lain dengan penggunaan *Factor Xa Inhibitor* (Milling, 2018). Penggunaan antikoagulan golongan *Vitamin K Antagonists* memiliki tingkat kejadian perdarahan mayor sebanyak 1729 kejadian, perdarahan intrakranial 338, perdarahan mayor pada gastrointestinal 649 kejadian (Adeboyeje, 2017). Pada bivalirudin perdarahan mayor terjadi sebanyak 1% dan perdarahan minor 2-4% (Vivian, 2016).

Penggunaan antikoagulan pada penderita jantung koroner harus dilakukan monitoring dan evaluasi dikarenakan efek samping yang paling besar berupa resiko perdarahan. Masalah terkait terapi obat antikoagulan dapat disebabkan oleh pemilihan jenis antikoagulan, efek samping, dosis obat, dan tidak menutup kemungkinan adanya interaksi antara obat antikoagulan dengan obat lain dan penggunaan antikoagulan pada pasien PJK yang tepat dan sesuai dengan pedoman terapi yang ada.

Berdasarkan masalah diatas perlu dilakukan studi penggunaan antikoagulan pada pasien PJK terkait pola penggunaan dan permasalahan penggunaan obat. Penelitian ini diharapkan akan didapat pola penggunaan obat antikoagulan pada pasien PJK di RS Bhayangkara Surabaya dan meningkatkan pelayanan kefarmasian.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pola penggunaan antikoagulan pada terapi pasien penyakit jantung koroner?
2. Apakah ada *drug related problems* (DRP) pada penggunaan antikoagulan pada terapi pasien penyakit jantung koroner?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah diatas tujuan penelitian ini adalah untuk :

Umum :

Menganalisis pola penggunaan antikoagulan pada pasien penyakit jantung koroner di RS Bhayangkara Surabaya.

Khusus :

1. Mendeskripsikan pola penggunaan (jenis, dosis, waktu pemberian, rute pemberian, durasi penggunaan) antikoagulan pada pasien penyakit jantung koroner.
2. Mengidentifikasi kemungkinan adanya *drug related problems* seperti efek samping obat dan interaksi obat pada penggunaan antikoagulan pada pasien penyakit jantung koroner.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Sebagai informasi tentang penggunaan obat pada pasien PJK bagi farmasis, klinisi dan institusi terkait.
2. Sebagai informasi tentang kemungkinan terjadinya efek samping obat dan interaksi obat kepada farmasis, klinisi dan institusi terkait.
3. Farmasis dapat melakukan monitoring dan evaluasi terapi obat antikoagulan sehingga mampu memberikan informasi terhadap pasien dan tenaga kesehatan lainnya.