

# Bab I

## Pendahuluan

### 1.1 Latar Belakang

Warfarin merupakan obat antikoagulan yang banyak digunakan saat ini. Warfarin bekerja dengan menghambat faktor pembekuan darah yaitu vitamin K. Antikoagulan diperlukan untuk mencegah terbentuk dan meluasnya trombus dan emboli, maupun untuk mencegah bekunya darah *in vitro* (Goodman, 2008). Atas dasar ini Warfarin banyak diberikan untuk mengobati atau mencegah penyakit-penyakit trombotik, diantaranya infark miokard, stroke iskemik, vena thrombosis, jantung koroner dan fibrilasi atrium (Poller, 2004).

Penggunaan warfarin terus meningkat seiring dengan peningkatan prevalensi pasien trombotik. Berdasarkan Pedoman Tata Laksana Fibrilasi Atrium Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia 2014 persentase kejadian fibrilasi atrium selalu meningkat setiap tahunnya dan akan terus meningkat seiring peningkatan populasi usia lanjut di Indonesia. Sedangkan, komplikasi hipertensi lainnya seperti jantung koroner dan stroke menjadi penyebab kematian tertinggi dan diperkirakan akan terus meningkat mencapai 23,3 juta kematian pada tahun 2030 (Himpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2014).

Penggunaan warfarin yang terus meningkat dan semakin meluas tentunya menimbulkan kekhawatiran tersendiri. Sebagai antikoagulan warfarin dapat meningkatkan risiko perdarahan yang berlebihan pada penggunaannya (Garabedian, 2012). Terutama jika warfarin diberikan pada pasien diatas 65 tahun, riwayat anemia, perdarahan gastrointestinal dan penggunaan yang bersamaan dengan obat lain serta penggunaan pada jangka waktu yang panjang (*European Heart Rhythm Asosiation*, 2010).

Terapi warfarin termasuk dalam rentan efektif dan aman jika nilai INR (*Ratio International Normalied*) atau PT (*Protombin Time*) yang menggambarkan waktu untuk membekukan darah berada pada rentan 2-3. Jika kurang dari 2 maka dosis warfarin yang diberikan kurang efektif dan perlu ditingkatkan sedangkan jika

lebih dari 3 maka perlu dilakukan penurunan dosis untuk mencegah terjadinya efek samping yang mungkin terjadi. Namun sayangnya pemantauan nilai INR sulit dilakukan jika pasien merupakan pasien rawat jalan dan memerlukan biaya tambahan untuk melakukan pemeriksaan INR.

Efek Samping yang disebabkan oleh dosis yang tidak sesuai sebenarnya dipengaruhi oleh variasi genetik yang dimiliki masing-masing individu (Poller, 2004). Salah satu variasi genetik yang mempengaruhi metabolisme warfarin adalah variasi genetik pada CYP2C9. CYP2C9 merupakan isoform enzim sitokrom P450 (CYP450) yang memetabolisme warfarin menjadi bentuk inaktif sehingga dapat diekskresikan dari tubuh. Variasi genetik pada CYP2C9 dapat memungkinkan terjadinya penumpukan warfarin dalam bentuk aktif dan menyebabkan efek samping berupa perdarahan.

Variasi *genetik* dapat dideteksi menggunakan menggunakan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dengan metode *Restriction Fragment Length Polymorphisms* (RFLP). Metode ini melibatkan pencernaan produk PCR oleh enzim restriksi yang memotong pada spesies tertentu situs pembatasan. PCR-RFLP adalah pilihan yang baik untuk lebih mengkonfirmasi produk PCR sebagai membandingkan sekuensing DNA karena menghemat waktu, dan tidak membutuhkan analisis alat yang mahal (Ashim, 2016). Saat ini, metode PCR termasuk metode yang paling efektif untuk mengetahui dan mengatur dosis serta memberikan obat yang tepat secara individu berdasarkan variasi genetiknya.

CYP2C9 terbagi menjadi 9 variasi genetik yaitu CYP2C9\*1, CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C9\*4, CYP2C9\*5, CYP2C9\*6, CYP2C9\*7, CYP2C9\*8 dan CYP2C9\*9 (Singh, 2017). Namun penelitian terdahulu telah menemukan terjadinya pemetabolit rendah pada variasi genetik CYP2C9\*2 dan CYP2C9\*3. Variasi genetik CYP2C9 yang terjadi pada tiap individu belum banyak diteliti pada masyarakat Indonesia sehingga masyarakat sendiri tidak banyak mengetahui perlunya penyesuaian dosis berdasarkan variasi genetik CYP2C9 pada masing-masing individu. Maka melalui penelitian ini diharapkan dapat diketahui variasi genetik CYP2C9 yang terjadi pada masyarakat Batu dan memberikan anjuran terkait dosis penggunaan warfarin berdasarkan variasi genetik.

## **1.2 Identifikasi Masalah**

Pemberian obat warfarin yang tidak tepat dapat menyebabkan perpanjangan waktu pembekuan darah sehingga meningkatkan kemungkinan perdarahan yang dapat membahayakan nyawa pasien. Terlebih karena efek samping penggunaan warfarin sulit untuk di deteksi, sehingga seringkali mendapatkan penanganan yang terlambat. Penggunaan warfarin perlu membutuhkan penyesuaian dosis berdasarkan variasi genetik CYP2C9 masing-masing individu agar efek samping perdarahan dapat dicegah.

## **1.3 Batasan Masalah**

Batasan masalah pada penelitian ini akan terfokus pada pasien dengan diagnosa jantung pada bulan April 2019 hingga Juni 2019. Pasien yang terdiagnosa jantung dipilih karena pasien jantung akan mendapatkan warfarin pada kemudian hari sebagai terapi antikoagulan. Sehingga dapat dilakukan penyesuaian dosis pemberian warfarin dan dapat mencegah terjadinya efek samping perdarahan.

## **1.4 Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah: Bagaimana variasi genetik CYP2C9 pada pasien jantung yang akan mendapatkan terapi warfarin di Rumah Sakit Baptis Batu, agar dapat dilakukan penyesuaian dosis sehingga dapat mencegah terjadinya efek samping perdarahan dengan menggunakan metode PCR-RFLP?

## **1.5 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui variasi genetik CYP2C9 pada pasien jantung yang akan mendapatkan terapi warfarin di Rumah Sakit Baptis Batu, agar dapat dilakukan penyesuaian dosis sehingga dapat mencegah terjadinya efek samping perdarahan dengan menggunakan metode PCR-RFLP.

## **1.6 Luaran**

Luaran dari penelitian ini ditemukan variasi genetik CYP2C9 pada pasien jantung untuk mengatur dosis warfarin bagi setiap individu berdasarkan variasi genetika masing-masing individu.

## **1.7 Manfaat Penelitian**

Adapun manfaat dari diadakannya penelitian ini dalam segi teoritis maupun praktek yaitu:

- a. Manfaat dari segi teoritis atau dari penulis:  
Penulis akan lebih memahami bagaimana cara melakukan pengaturan dosis obat secara efektif dan dapat menerapkan didunia kerja.
- b. Manfaat dari segi praktek:  
Tenaga kefarmasian dapat mengembangkan metode pengobatan yang tepat bagi setiap individu berdasarkan variasi genetika yang selama ini belum diterapkan di Indonesia.

## **1.8 Sistematika Penulisan**

Sistematika dalam penulisan laporan tugas akhir ini adalah sebagai berikut:

### **Bab I : Pendahuluan**

Bab ini menjelaskan mengenai latar belakang dilakukannya penelitian, identifikasi masalah, batasan masalah, perumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, dan sistematika penulisan dari laporan tugas akhir.

### **Bab II : Tinjauan Pustaka**

Bab ini berisikan teori-teori yang terkait dengan penelitian dan penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya sebagai landasan dalam penulisan laporan tugas akhir diantara lain adalah hipertensi, gangguan tidur, golongan-golongan ACE inhibitor, serta penjelasan mengenai metode yang dilakukan yaitu *case control study*.

### Bab III : Metode Penelitian

Bab ini menjelaskan mengenai metode-metode pengumpulan data dan metode pengolahan data yang digunakan dalam penelitian. Dalam bab ini akan dijelaskan alasan-alasan yang melatarbelakangi pola pikir dalam diagram alir sebagai acuan dalam proses pelaksanaan penelitian.

### Bab IV : Hasil dan Analisis

Bab ini menjelaskan mengenai metode-metode pengumpulan data dan metode pengolahan data yang digunakan dalam penelitian.

### Bab V : Kesimpulan

Bab ini berisikan kesimpulan dari hasil penelitian yang telah dilakukan beserta saran yang dapat diberikan untuk penelitian berikutnya.