

PERBANDINGAN WARFARIN DAN *DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS (DOACS)* PADA OPTIMISASI MANAJEMEN RISIKO TROMBOEMBOLI PADA FIBRILASI ATRIUM

Syifa Salsabila Aulia Putri¹, St. Harlyanti Nur², Ilsyah Annastasya Ismail³

^{1,2,3)}Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar

e-mail: syifa.salsabila.aulia1230@gmail.com

Abstrak

Fibrilasi Atrium (FA) merupakan gangguan irama jantung yang meningkatkan risiko tromboemboli, termasuk stroke. Penelitian ini membandingkan efektivitas, keamanan, dan farmakoekonomi antara Warfarin dan *Direct Oral Anticoagulants* (DOACs), khususnya Rivaroxaban, dalam pengelolaan risiko tromboemboli pada pasien FA. Berdasarkan analisis dari tiga jurnal utama, DOACs lebih efektif dalam mengurangi stroke dan embolis sistemik serta perdarahan intrakranial dibandingkan Warfarin. Meskipun DOACs lebih mahal, mereka lebih hemat biaya dalam jangka panjang karena tidak memerlukan pemantauan rutin INR dan mengurangi biaya terkait komplikasi serius. Rivaroxaban menunjukkan profil keamanan yang lebih baik, terutama pada pasien dengan obesitas, penyakit ginjal kronis, dan polifarmasi, serta memiliki risiko perdarahan mayor yang lebih rendah. Meskipun ada peningkatan risiko perdarahan gastrointestinal, keuntungan dalam kemudahan penggunaan menjadikan DOACs, terutama Rivaroxaban, pilihan yang lebih baik dalam pengelolaan fibrilasi atrium.

Kata Kunci: Fibrilasi Atrium, Warfarin, DOACs, Rivaroxaban, Stroke, Tromboemboli

Abstract

The heart condition known as Atrial Fibrillation (AF) leads to higher thromboembolism risks starting from stroke. This research evaluates the therapeutic outcomes together with safety features and financial impact between Warfarin and the Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Rivaroxaban in preventing thrombus formation among AF patients. Three main journals demonstrate that DOACs prove more successful than Warfarin for stroke reduction and systemic embolism prevention with lower intracranial bleeding incidents. Because they eliminate the need for regular INR testing and minimize serious complication expenses DOACs prove to be better cost-effective in the long run despite their higher initial cost. Patients under Rivaroxaban therapy experience better safety results despite obesity and kidney disease together with polypharmacy medication usage without facing high risks of major bleeding. Rivaroxaban and other DOACs present superior management options for atrial fibrillation even though their gastrointestinal bleeding risk is elevated due to the benefits they offer in convenience of use.

Keyword: Atrial Fibrillation, Warfarin, DOACs, Rivaroxaban, Stroke, Thromboembolism

PENDAHULUAN

Fibrilasi Atrium (FA) adalah gangguan irama jantung yang paling sering terjadi dan banyak dipelajari. Prevalensi FA berkisar antara 2% pada populasi umum hingga 10-12% pada mereka yang berusia 80 tahun ke atas. FA merupakan aritmia yang paling umum ditemukan pada manusia, dan insidensinya meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Menurut Global Burden of Disease, prevalensi FA diperkirakan mencapai 33,5 juta individu, dengan dampak pada 2,5–3,5% populasi di berbagai negara¹. FA tetap menjadi salah satu penyebab utama morbiditas (penyakit) dan mortalitas (kematian), dengan perkiraan lima juta kasus baru di seluruh dunia. Diperkirakan sekitar 18 juta orang di Eropa akan menderita FA pada tahun 2060. Oleh karena itu, kondisi ini dianggap sebagai wabah dan tantangan kesehatan masyarakat².

Gangguan irama jantung (FA) dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor. Salah satu penyebab utama FA adalah penuaan, yang artinya semakin tua seseorang, semakin besar juga risiko terjadinya FA. Selain usia, ada faktor lain yang berperan penting, seperti tekanan darah tinggi (hipertensi), obesitas, diabetes, dan faktor keturunan. Penelitian Framingham menunjukkan bahwa faktor-faktor ini dapat meningkatkan kemungkinan seseorang mengalami FA³. FA juga sering terjadi bersamaan dengan penyakit lain yang berhubungan dengan jantung, seperti hipertensi, gagal jantung, penyakit jantung koroner, dan penyakit paru-paru. Sekitar 30% pasien gagal jantung juga mengalami FA, dan sebaliknya, sekitar 30-40% pasien yang mengalami FA juga memiliki masalah gagal jantung. FA

dapat memperburuk gagal jantung karena menyebabkan tekanan lebih tinggi di atrium jantung, beban pada jantung yang lebih berat, serta gangguan pada katup jantung dan sistem tubuh yang mengatur kerja jantung. Selain itu, kelainan struktur jantung seperti pembesaran atrium kiri (bagian jantung) yang terjadi pada beberapa penyakit katup jantung atau masalah dengan sekat jantung juga bisa meningkatkan risiko terjadinya FA. Hal ini menunjukkan bahwa masalah pada struktur jantung juga bisa memicu gangguan irama ini⁴.

Kondisi FA terjadi ketika bagian atas jantung (atria) berdegup sangat cepat dan tidak teratur, yang mengganggu cara jantung memompa darah. Kondisi ini disebabkan oleh aktivitas listrik yang abnormal di dalam atrium jantung, yang menyebabkan atrium bergetar. Fibrilasi atrium dikategorikan sebagai takiaritmia, yang berarti bahwa detak jantung sering kali cepat. Aritmia ini bisa bersifat paroksismal (kurang dari tujuh hari) atau persisten (lebih dari tujuh hari). Hal ini menyebabkan jantung tidak bekerja dengan efisien, dan aliran darah ke bagian bawah jantung (ventrikel) menjadi terganggu. Akibatnya, darah bisa mengalir dengan turbulen, meningkatkan risiko pembentukan gumpalan darah (trombus). Gumpalan ini bisa lepas dan bergerak ke otak, menyebabkan stroke⁵.

Sebagian besar penderita fibrilasi atrium (FA) sebanyak 90% tidak menyadari gejalanya, namun beberapa tanda yang dapat dirasakan meliputi mudah lelah saat beraktivitas, irama jantung yang tidak teratur, sakit kepala, sesak napas (asma), berkeringat berlebihan, penurunan kesadaran, serta ketidaknyamanan di dada akibat tekanan atau nyeri⁶. Gejala yang paling umum muncul adalah palpitasi, yaitu sensasi detak jantung yang cepat atau tidak teratur. Palpitasi terjadi akibat respons ventrikel yang tidak teratur, meskipun gejala ini juga bisa ditemukan pada kondisi jantung lainnya. Oleh karena itu, palpitasi bukanlah gejala yang spesifik hanya untuk FA. Gejala lain yang sering terjadi adalah sakit kepala yang terasa berputar atau melayang, meskipun tidak sampai menyebabkan pingsan. Pemeriksaan pada pasien FA juga sering menunjukkan denyut nadi yang cepat dan tidak teratur, dengan frekuensi sekitar 140 denyut per menit. Beberapa pasien dapat mengalami pingsan atau pusing berat, yang disebabkan oleh berkurangnya suplai darah ke tubuh dan otak⁷.

Akibat debaran jantung yang cepat dan tidak teratur pada kondisi fibrilasi atrium (FA), darah tidak dapat terdorong keluar dari atrium dengan efektif. Hal ini menyebabkan darah "menggenang" di dalam atrium, terutama pada atrium kiri. Genangan darah ini bisa membentuk gumpalan (trombus), yang kemudian bisa terlepas dan bergerak melalui aliran darah. Gumpalan darah tersebut bisa menyumbat pembuluh darah di organ vital, seperti otak (yang bisa menyebabkan stroke), paru-paru (emboli paru), atau organ lainnya⁸. Sebagai pencegahan, diberikan antikoagulan, yaitu obat yang digunakan untuk mengurangi pembekuan darah dan mencegah pembentukan trombus. Pada pasien dengan fibrilasi atrium (FA), antikoagulan diberikan untuk mengurangi risiko tromboemboli, terutama stroke. Tujuan penggunaan antikoagulan adalah untuk menghambat pembekuan darah yang berlebihan, tanpa menghentikan proses pembekuan secara total, sehingga tetap memungkinkan tubuh untuk mencegah perdarahan yang berlebihan⁹.

Terdapat dua jenis utama antikoagulan yang digunakan dalam pengelolaan pasien dengan FA, yaitu Warfarin dan *Direct Oral Anticoagulants* (DOACs). Warfarin merupakan yang telah lama digunakan, obat ini bekerja dengan menghambat sintesis faktor pembekuan yang bergantung pada vitamin K (faktor II, VII, IX, dan X). Meskipun efektif, warfarin memiliki kekurangan, seperti kebutuhan pemantauan rutin untuk memastikan kadar INR (*International Normalized Ratio*) tetap dalam batas yang aman, serta potensi interaksi dengan makanan dan obat lain¹⁰. Sementara DOACs adalah obat antikoagulan yang lebih baru dan memiliki keuntungan dibandingkan warfarin. DOACs, seperti apixaban, rivaroxaban, dabigatran, dan edoxaban, bekerja dengan cara yang lebih spesifik untuk menghambat faktor pembekuan tertentu (misalnya, faktor Xa atau trombin). DOACs tidak memerlukan pemantauan rutin INR, lebih mudah digunakan, dan memiliki profil interaksi obat yang lebih sedikit. Namun, penggunaannya pada pasien dengan penyakit hati (terutama sirosis atau penyakit hati lanjut) harus dipertimbangkan dengan hati-hati, karena fungsi hati yang terganggu dapat memengaruhi metabolisme obat ini¹¹.

Perbandingan antara Warfarin dan *Direct Oral Anticoagulants* (DOACs) dalam manajemen risiko tromboemboli pada pasien FA menjadi penting karena adanya perbedaan dalam mekanisme kerja, efektivitas, keamanan, serta aspek farmakoekonomi dari kedua terapi ini. Warfarin telah lama menjadi terapi standar, tetapi memiliki keterbatasan seperti kebutuhan pemantauan rutin dan interaksi dengan makanan serta obat lain. Sementara itu, DOACs menawarkan kemudahan penggunaan dengan dosis tetap dan risiko perdarahan yang lebih rendah, meskipun dengan biaya yang lebih tinggi¹². Penelitian

ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas dan keamanan Warfarin serta DOACs dalam mencegah tromboemboli pada pasien FA. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti yang lebih jelas dalam menentukan pilihan terapi antikoagulan yang optimal bagi pasien FA guna menurunkan risiko tromboemboli secara efektif dan efisien.

METODE

Penelitian ini merupakan analisis meta berbasis studi perbandingan yang bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas, keamanan, serta aspek farmakoekonomi antara Warfarin dan *Direct Oral Anticoagulants* (DOACs) dalam manajemen risiko tromboemboli pada pasien fibrilasi atrium. Pencarian literatur dilakukan melalui database PubMed, dan Google Scholar dengan menggunakan kombinasi kata kunci seperti “*Warfarin*”, “*DOACs*”, “*Direct Oral Anticoagulants*,” “*Atrial Fibrillation*”, “*Thromboembolism*,” serta “*Stroke Prevention*” dan “*Anticoagulation*.“ Literatur yang memenuhi kriteria akan diekstraksi menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Kriteria inklusi dalam penelitian ini mencakup studi klinis acak terkontrol (RCT) atau studi observasional (kohort dan kasus-kontrol) yang membandingkan Warfarin dan DOACs dalam pencegahan tromboemboli pada pasien fibrilasi atrium. Studi yang dipilih harus melaporkan setidaknya satu dari parameter dari tingkat kejadian stroke/tromboemboli, risiko perdarahan mayor, atau analisis farmakoekonomi. Studi yang dipublikasikan dalam jurnal peer-reviewed dalam 5 tahun terakhir serta yang menggunakan data dari populasi dewasa (≥ 18 tahun). Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah artikel penelitian yang tidak lengkap atau memiliki data yang tidak dapat diekstraksi. Artikel yang dikaji dalam penelitian ini adalah artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelusuran awal menggunakan kata kunci “Terapi Antikoagulan Warfarin Dan DOACs” fibrilasi atrium menghasilkan 83 artikel. Setelah dilakukan pembatasan berdasarkan kriteria inklusi, jumlah artikel yang memenuhi syarat berkurang menjadi 40. Sementara itu, pencarian dengan kata kunci “Perbandingan DOACs dan Warfarin dalam Mengatasi Kejadian Emboli pada Pasien” hanya menemukan 5 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi.

Penelitian ini menggunakan 3 jurnal yang fokus terhadap perbandingan penggunaan Warfarin dan DOACs, yaitu penelitian oleh Carnicelli et al., (2022) yang berjudul “*Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials with Interaction Testing by Age and Sex*”; penelitian oleh Kumar & Ilkhanoff (2024) yang berjudul “*Anticoagulants for Atrial Fibrillation: From Warfarin and DOACs to the Promise of Factor XI Inhibitors*” dan penelitian oleh Filipo David Tamara (2023) yang berjudul “*Perbandingan Efektivitas Rivaroxaban Dan Warfarin Dalam Mengatasi Kejadian Emboli Pada Pasien Dengan Atrial Fibrilasi*”.

Dari segi efektivitas pengobatan, hasil penelitian yang dilakukan oleh Carnicelli et al. (2022), sebuah analisis meta yang menggunakan data individu dari uji klinis besar seperti RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, dan ENGAGE AF-TIMI 48 menunjukkan bahwa *Direct Oral Anticoagulants* (DOACs), termasuk Rivaroxaban, lebih efektif dibandingkan Warfarin dalam mengurangi risiko stroke dan embolis sistemik. Dalam penelitian tersebut, penggunaan DOAC dosis standar mengurangi risiko stroke/embolis sistemik sebesar 19% (HR 0.81, 95% CI 0.74–0.89) dibandingkan dengan Warfarin. Selain itu, DOAC dosis standar juga lebih efektif dalam mengurangi kematian dari segala penyebab (HR 0.92) dan perdarahan intrakranial (HR 0.45). Dari 29,312 pasien yang menggunakan DOAC dosis standar, tercatat 883 kejadian stroke/embolis sistemik (3.01%), 2,276 kejadian kematian (7.76%), dan 184 kejadian perdarahan intrakranial (0.63%). Sementara pada pasien yang menggunakan Warfarin (29,229 pasien), tercatat 1,080 kejadian stroke/embolis sistemik (3.69%), 2,460 kejadian kematian (8.42%), dan 409 kejadian perdarahan intrakranial (1.40%). Temuan ini menunjukkan bahwa DOACs lebih efektif dalam mencegah stroke dan perdarahan intrakranial serta lebih baik dalam mengurangi angka kematian dibandingkan dengan Warfarin¹³.

Dalam penelitian Kumar dan Ilkhanoff (2024), dijelaskan bahwa DOACs lebih praktis dibandingkan Warfarin karena tidak memerlukan pemantauan rutin seperti INR (International Normalized Ratio) dan lebih mudah digunakan. Penelitian ini menyatakan bahwa DOACs lebih

menguntungkan dalam pencegahan stroke dan embolis sistemik, serta memiliki keunggulan dalam mengurangi perdarahan intrakranial, meskipun ada peningkatan risiko perdarahan gastrointestinal yang lebih tinggi dibandingkan dengan Warfarin. Selain itu, penelitian ini juga membahas potensi inhibitor Faktor XI, yang sedang diteliti sebagai alternatif yang lebih aman dengan risiko perdarahan yang lebih rendah¹⁴.

Studi tambahan mengenai Rivaroxaban dan Warfarin pada pasien AF (fibrilasi atrium) dari Filipo David Tamara (2023) menunjukkan hasil yang sejalan. Dalam studi kohort yang dilakukan antara tahun 2011 hingga 2017, pasien yang menggunakan Rivaroxaban memiliki risiko stroke 20% lebih rendah dibandingkan dengan yang menggunakan Warfarin (Alberts et al., 2020). Penelitian ini juga menunjukkan bahwa Rivaroxaban mengurangi risiko stroke secara signifikan, dengan hasil yang serupa di berbagai populasi spesifik, seperti Afrika-Amerika, Asia, dan Amerika Latin. Selain itu, Rivaroxaban terbukti menurunkan risiko kematian pasca-stroke dalam 30 hari (Alberts et al., 2020), yang semakin mendukung keunggulan DOACs, khususnya Rivaroxaban, dalam pengelolaan pasien fibrilasi atrium dibandingkan dengan Warfarin⁶.

Dalam hal keamanan pengobatan, penelitian oleh Carnicelli et al. (2022) menunjukkan bahwa DOAC dosis standar mengurangi perdarahan intrakranial secara signifikan dibandingkan dengan Warfarin (HR 0.45, 95% CI 0.37–0.56), yang merupakan keuntungan besar mengingat bahwa perdarahan intrakranial adalah salah satu komplikasi fatal yang sering terjadi pada terapi antikoagulan. Namun, meskipun memiliki keuntungan dalam hal pengurangan perdarahan intrakranial, DOACs dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan gastrointestinal sebesar 25% lebih tinggi (HR 1.31, 95% CI 1.08–1.57) dibandingkan dengan Warfarin¹³. Penelitian oleh Kumar dan Ilkhanoff (2024) menyoroti hal serupa, yaitu DOACs lebih aman dalam mengurangi perdarahan intrakranial, namun peningkatan risiko perdarahan gastrointestinal tetap menjadi perhatian yang perlu dipertimbangkan¹⁴.

Selain itu, menurut penelitian Filipo David Tamara (2023) ditemukan bahwa Rivaroxaban memiliki profil keamanan yang lebih baik dibandingkan dengan Warfarin, terutama dalam hal perdarahan intrakranial. Meskipun demikian, Rivaroxaban juga menunjukkan sedikit peningkatan dalam risiko perdarahan gastrointestinal, meskipun hasil ini tidak selalu signifikan secara statistik. Studi kohort pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (CKD) menunjukkan bahwa Rivaroxaban memiliki profil keamanan yang serupa dengan Warfarin, tetapi dengan penurunan risiko perdarahan mayor sebesar 32% lebih rendah⁶.

Dari sisi farmakoekonomi, penelitian oleh Carnicelli et al. (2022) menunjukkan bahwa meskipun DOACs, termasuk Rivaroxaban, memiliki biaya obat yang lebih tinggi dibandingkan dengan Warfarin, mereka dapat mengurangi biaya perawatan jangka panjang. Hal ini dikarenakan DOACs tidak memerlukan pemantauan rutin INR, serta cenderung menyebabkan lebih sedikit komplikasi, seperti perdarahan intrakranial, yang sering kali memerlukan perawatan medis yang mahal¹³. Sementara itu, Kumar dan Ilkhanoff (2024) tidak membahas secara eksplisit biaya terapi antara Warfarin dan DOACs, tetapi menyoroti bahwa DOACs lebih praktis dan lebih mudah diatur karena tidak membutuhkan pemantauan rutin INR, yang pada akhirnya dapat menurunkan biaya total perawatan dalam jangka panjang¹⁴.

Penelitian Filipo David Tamara (2023) menunjukkan bahwa Rivaroxaban mungkin memiliki biaya yang lebih rendah dibandingkan dengan Warfarin pada pasien dengan obesitas atau komorbiditas seperti polifarmasi, karena tidak memerlukan pemantauan rutin dan lebih ditoleransi pada pasien yang menggunakan banyak obat. Meskipun Rivaroxaban lebih mahal dalam hal biaya obat, dalam jangka panjang, biaya terkait komplikasi yang lebih rendah dapat menjadikannya lebih hemat biaya, terutama pada pasien dengan obesitas dan polifarmasi⁶. Secara keseluruhan, meskipun DOACs lebih mahal, mereka menawarkan efisiensi biaya yang lebih baik dalam perawatan jangka panjang, mengingat pengurangan komplikasi serius dan pemantauan yang lebih sederhana.

Terakhir, dalam populasi, penelitian Carnicelli et al. (2022) tidak membahas detail mengenai pasien tertentu, namun menyoroti bahwa manfaat DOAC dosis standar, termasuk Rivaroxaban, lebih jelas terlihat pada pasien yang belum mendapatkan terapi VKA dan pada pasien dengan klirens kreatinin lebih rendah¹³. Sementara itu, Kumar dan Ilkhanoff (2024) mengungkapkan bahwa DOACs lebih cocok untuk pasien yang tidak ingin atau tidak dapat menjalani pemantauan rutin seperti INR, dan dapat menawarkan keunggulan pada pasien dengan penyakit ginjal serta komplikasi perdarahan tinggi, karena tidak memerlukan pemantauan intensif¹⁴. Filipo David Tamara (2023) menunjukkan bahwa Rivaroxaban lebih aman pada pasien obesitas, penyakit ginjal kronis (CKD), dan polifarmasi

dibandingkan dengan Warfarin. Rivaroxaban terbukti mengurangi risiko stroke dan embolis sistemik, serta memiliki risiko perdarahan mayor yang lebih rendah, menjadikannya pilihan yang lebih baik untuk pasien-pasien dengan komorbiditas kompleks seperti obesitas dan CKD⁶.

Berdasarkan studi yang telah dilakukan, DOACs, termasuk Rivaroxaban, lebih efektif dalam mengurangi risiko stroke dan emboli sistemik, serta mengurangi perdarahan intrakranial dibandingkan dengan Warfarin. Namun, perdarahan gastrointestinal tetap menjadi masalah utama yang perlu diperhatikan pada penggunaan DOACs. Sementara itu, Warfarin masih diperlukan pada beberapa pasien dengan kondisi khusus, seperti mereka yang memiliki penyakit katup jantung mekanik, tetapi penggunaannya lebih sulit karena perlu pemantauan rutin INR, yang bisa mengurangi kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Dalam hal biaya, meskipun DOACs lebih mahal, mereka justru lebih hemat dalam jangka panjang karena tidak memerlukan pemantauan rutin dan mengurangi biaya akibat komplikasi serius. Rivaroxaban, khususnya, terbukti lebih aman dan efektif pada pasien dengan obesitas, penyakit ginjal kronis, dan yang menggunakan banyak obat (polifarmasi), dibandingkan dengan Warfarin. Dalam jangka panjang, Rivaroxaban juga mungkin lebih hemat biaya, terutama pada pasien dengan kondisi medis yang lebih sulit.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang membandingkan Warfarin dan *Direct Oral Anticoagulants* (DOACs), dapat disimpulkan bahwa DOACs lebih efektif dalam mengurangi risiko stroke dan embolis sistemik, serta lebih aman dalam hal mengurangi perdarahan intrakranial dibandingkan dengan Warfarin. Meskipun DOACs lebih mahal, mereka lebih hemat biaya jangka panjang karena tidak memerlukan pemantauan rutin INR. DOACs terbukti lebih aman dan efektif pada pasien dengan obesitas, penyakit ginjal kronis, dan polifarmasi dibandingkan dengan Warfarin. Meskipun risiko perdarahan gastrointestinal lebih tinggi pada DOACs, keuntungan dalam kemudahan penggunaan dan pengurangan komplikasi membuatnya menjadi pilihan yang lebih baik dalam manajemen fibrilasi atrium, terutama pada pasien dengan komorbiditas kompleks. Dengan demikian, DOACs, lebih menguntungkan dalam jangka panjang meskipun biaya awalnya lebih tinggi dibandingkan dengan Warfarin.

DAFTAR PUSTAKA

- Sagris, M., Vardas, E. P., Theofilis, P., Antonopoulos, A. S., Oikonomou, E., & Tousoulis, D. (2022). Atrial fibrillation: Pathogenesis, predisposing factors, and genetics. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1). <https://doi.org/10.3390/ijms23010006>
- Burdett, P., & Lip, G. Y. H. (2022). Atrial fibrillation in the UK: Predicting costs of an emerging epidemic recognizing and forecasting the cost drivers of atrial fibrillation-related costs. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, 8(2), 187–194. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa093>
- Yogi, et all. (2024). Hubungan Antara Usia Dengan Kejadian Gagal Jantung Pada Pasien Atrial Fibrilasi Di Rumah Sakit Jantung Hasna MediknA Cirebon. *Tunas Med*, 10(1). <https://www.ejournalugj.com/index.php/tumed/article/view/9330/4257>
- Elsheikh, S., Hill, A., Irving, G., Lip, G. Y. H., & Abdul-Rahim, A. H. (2024). Atrial fibrillation and stroke: State-of-the-art and future directions. *Current Problems in Cardiology*, 49(1), 102181. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102181>
- Elsheikh, S., Hill, A., Irving, G., Lip, G. Y. H., & Abdul-Rahim, A. H. (2024). Atrial fibrillation and stroke: State-of-the-art and future directions. *Current Problems in Cardiology*, 49(1), 102181. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102181>
- Tamara, F. D. (2023). Perbandingan Efektivitas Rivaroxaban Dan Warfarin Dalam Mengatasi Kejadian Emboli Pada Pasien Dengan Atrial Fibrilasi. *Jurnal Ners*, 7(1), 731–737. <https://doi.org/10.31004/jn.v7i1.14127>
- Lizal, R., & Suranadi, I. W. (2021). Laporan Kasus : Penanganan Fibrilasi Atrium Perioperatif. *Medicina*, 52(3), 140–142. <https://doi.org/10.15562/medicina.v52i3.1086>
- Carlin, S., Cuker, A., Gatt, A., Gendron, N., Hernández-Gea, V., Meijer, K., Siegal, D. M., Stanworth, S., Lisman, T., & Roberts, L. N. (2024). Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism and portal vein thrombosis in cirrhosis: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 22(9), 2653–2669.

- https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.05.023
- Mende, J., Rahmawati, F., & Puspitasari, I. (2022). Keamanan Penggunaan Antiglukolan pada Pasien Rawat Inap Stroke Iskemik dengan Atrial Fibrilasi. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 12(3), 176. https://doi.org/10.22146/jmpf.74893
- Lee, T. T. L., Chan, S. C. L., Chou, O. H. I., Lee, S., Chan, J. S. K., Liu, T., Chang, C., Wong, W. T., Lip, G. Y. H., Cheung, B. M. Y., Wai, A. K. C., & Tse, G. (2024). Initiation of warfarin is associated with decreased mortality in patients with infective endocarditis: A population-based cohort study. *Thrombosis Research*, 233(July 2023), 1–9. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.11.009
- Raymond, J., Imbert, L., Cousin, T., Duflot, T., Varin, R., Wils, J., & Lamoureux, F. (2021). Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants: A systematic review. *Journal of Personalized Medicine*, 11(1), 1–11. https://doi.org/10.3390/jpm11010037
- Sagina, V. A., & Sukmadryani, Y. (2024). Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Obat Antikoagulan Di Indonesia : Kajian Artikel. *Pharmacia Jurnal Farmasi*
- Carnicelli, A. P., Hong, H., Connolly, S. J., Eikelboom, J., Giugliano, R. P., Morrow, D. A., Patel, M. R., Wallentin, L., Alexander, J. H., Bahit, M. C., Benz, A. P., Bohula, E. A., Chao, T., Dyal, L., Ezekowitz, M., Fox, K. A. A., Gencer, B., Halperin, J. L., Hijazi, Z., ... Fibrillation, A. (2022). *Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials with Interaction Testing by Age and Sex*. 145(4), 242–255. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355. Corresponding
- Kumar, V., & Ilkhanoff, L. (2024). Anticoagulants for atrial fibrillation: from warfarin and DOACs to the promise of factor XI inhibitors. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 11(February), 1–6. https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1352734