

KESESUAIAN NILAI INR (*INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO*) PASIEN KARDIOVASKULER DENGAN TERAPI WARFARIN DI POLI SPESIALIS JANTUNG RS ROEMANI MUHAMMADIYAH SEMARANG

Paulina Maya Octasari^{1*}, Nova Silvianingsih²
^{1*2}Politeknik Katolik Mangunwijaya
Email: pm.octasari@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit kardiovaskular didefinisikan sebagai penyakit akibat adanya gangguan fungsi jantung dan vaskuler. Salah satu terapi yang digunakan untuk penyakit kardiovaskular adalah warfarin. Penggunaan warfarin pada penyakit kardiovaskular diukur dengan parameter waktu prothrombin melalui nilai INR (*International Normalized Ratio*) dengan nilai target INR 2-3. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kesesuaian nilai INR pada pasien kardiovaskular dengan terapi warfarin di Poli Spesialis Jantung RS Roemani Muhammadiyah Semarang. Jenis penelitian merupakan penelitian deskriptif observasional dengan data retrospektif. Data rekam medis pasien kardiovaskular yang mendapatkan terapi warfarin periode bulan Juli sampai Desember 2019. Kriteria inklusi pasien penyakit kardiovaskular yang mendapatkan terapi warfarin, pasien dengan usia 26-65 tahun dengan atau penyakit penyerta dan pasien yang mempunyai hasil pemeriksaan nilai INR selama 2 bulan berurutan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah sampel sebanyak 69 pasien. Pasien dengan terapi warfarin lebih banyak pasien laki-laki, yaitu 35 pasien (50,70%), rentang usia terbanyak adalah 56-65 tahun dan pasien yang paling banyak menggunakan warfarin adalah pasien CHF. Warfarin dengan dosis pemberian 2 mg perhari sebanyak 27 pasien. Hasil kesesuaian nilai INR pada pasien kardiovaskular yang sesuai dengan target nilai INR 2 – 3 pada bulan pertama sebanyak 11 pasien (15,94%) dan pada bulan kedua sebanyak 8 pasien (11,59%).

Kata Kunci: kardiovaskuler, warfarin, INR

ABSTRACT

Cardiovascular disease is a disease caused by malfunctioning of the heart and blood vessels. Warfarin is the one of the therapies used for cardiovascular disease. The use of warfarin in cardiovascular disease was measured by the prothrombin time parameter through the INR (International Normalized Ratio) value with a target value of INR 2-3. This study aims to determine the suitability of the INR value in cardiovascular patients with warfarin therapy at the Cardiologist Poli Roemani Muhammadiyah Semarang Hospital. This research is a descriptive observational study using retrospective data. Medical record data of cardiovascular patients receiving warfarin therapy from July to December 2019. Inclusion criteria for cardiovascular disease patients who received

warfarin therapy, patients aged 26-65 years with or comorbidities and patients who had an INR value for 2 consecutive months. The results showed that the sample size was 69 patients. Patients with warfarin therapy were mostly male as many as 35 patients (50.70%), the most age was in the range of 56-65 years and patients who used the most warfarin were CHF patients. Warfarin with a dose of 2 mg per day for 27 patients. The results of the suitability of INR values in cardiovascular patients according to the target INR value of 2 - 3 in the first month were 11 patients (15.94%) and in the second month there were 8 patients (11.59%).

Keywords: *cardiovascular disease, warfarin, INR*

LATAR BELAKANG

Peningkatan jumlah Penyakit Tidak Menular (PTM) merupakan dampak perubahan pola penyakit akibat perubahan gaya hidup masyarakat. Berbagai PTM telah muncul di masyarakat dan penyakit kardiovaskuler menjadi jenis PTM yang paling utama baik di berbagai negara, termasuk di Indonesia (Muchid, 2006). Jumlah penyakit kardiovaskular pada usia kurang dari 60 tahun semakin meningkat (Rilantono, 2012).

Pada tahun 2015, *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa tiap tahun terjadi kematian sebanyak lebih dari 17 juta jiwa akibat penyakit kardiovaskular. Hal ini menjadikan penyakit kardiovaskuler sebagai penyebab kematian nomor satu dunia, yaitu sebesar 31% dari total kematian di dunia. Di Indonesia, penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian tertinggi, yaitu sebesar 35%. Di negara berkembang dengan ekonomi menengah ke bawah, lebih dari 75% kematian terjadi akibat penyakit kardiovaskular. Dari seluruh kematian akibat penyakit kardiovaskular, Penyakit Jantung Koroner (PJK) menyebabkan 42,3% kematian dan stroke sebesar 38,3% (Kemenkes RI, 2017). Di Provinsi Jawa Tengah menyebut jumlah Penyakit Tidak Menular (PTM) terus meningkat tiap tahunnya dan penyakit jantung merupakan penyakit yang paling mendominasi (Dinkes Provinsi Jateng, 2019).

Penyakit kardiovaskular adalah penyakit yang disebabkan karena gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah. Jantung merupakan sistem tubuh yang memompa darah ke seluruh tubuh, sedangkan pembuluh darah berfungsi mengalirkan darah dari jantung ke seluruh bagian tubuh dan mengembalikannya ke jantung (Sherwood, 2012). Penatalaksanaan terapi pada penyakit kardiovaskular adalah pemberian antihipertensi, vasodilator, antikoolesterol, dan antikoagulan. Pemberian antikoagulan berguna untuk menurunkan risiko terjadinya gumpalan darah. Proses koagulasi dapat dihambat oleh antikoagulan. Salah satu anti koagulan yang digunakan pada pasien kardiovaskular adalah warfarin (Gusti, dkk 2018).

Warfarin merupakan turunan kumarin yang dapat mencegah atau menghancurkan gumpalan yang ada di saluran darah. Beberapa keadaan lain yang juga diberikan warfarin adalah untuk profilaksis dan pengobatan thrombosis vena, embolisme paru dan gangguan thrombo emboli, fibrilasi atrium dengan risiko emboli dan pasien dengan katup jantung prostetik mekanik (untuk mencegah terjadinya emboli diatas katup) (Lacy, *et al*, 2013). Warfarin memiliki indeks terapi yang sempit dan memberikan perbedaan respon yang besar pada pasien. Kekurangan dosis tidak dapat mencegah tromboembolisme sedangkan kelebihan dosis akan meningkatkan risiko perdarahan. Monitoring terapi dari antikoagulan pada pasien diukur dengan parameter waktu protombin dan dinyatakan dengan *International Normalized Ratio* (INR) (Norisca dkk., 2012).

INR merupakan komponen penting dalam terapi koagulan karena efek samping terapi ini adalah darah sukar membeku ketika terjadi perdarahan sehingga jika terjadi perdarahan sulit dihentikan. INR berfungsi sebagai kontrol agar efek antikoagulan tidak berlebihan dan mencegah efek samping tersebut (Kemenkes RI, 2019). Pemantauan nilai INR yang dilakukan setiap bulan dengan pengecekan laboratorium dapat memberikan hasil yang lebih baik. Dosis harian warfarin disesuaikan dengan target INR, yaitu 2-3 dengan penyesuaian dosis (Kemenkes RI, 2018).

RS Roemani Muhammadiyah Semarang adalah rumah sakit swasta tipe C di Semarang, melayani pasien umum, asuransi, dan rujukan dari faskes pertama JKN dari Klinik atau Puskesmas. Di Poli Spesialis Jantung di RS Roemani Semarang jumlah pasien, bulan Juli 2019 sebanyak 1.271 pasien, bulan Agustus 2019 sebanyak 1.173 pasien, dan pada bulan September 2019 sebanyak 1.273 pasien sehingga rata-rata pasien

dalam satu bulan pasien sebesar 1.239 pasien. Penggunaan warfarin pada pasien kardiovaskular di RS Roemani Muhammadiyah Semarang sebesar 145 pasien tiap bulan. Penggunaan obat warfarin di RS Roemani yang cukup banyak, maka perlu dilakukan penelitian tentang kesesuaian INR pada pasien kardiovaskular dengan terapi warfarin di Poli Spesialis Jantung di RS Roemani Muhammadiyah Semarang.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian deskriptif observasional dengan menggunakan data retrospektif. Data diperoleh dari rekam medis pasien kardiovaskular yang mendapat terapi warfarin di RS. Roemani Muhammadiyah Semarang periode bulan Juli - Desember 2019. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien kardiovaskuler dengan usia 26 – 65 tahun dengan atau tanpa penyakit penyerta, dan memiliki hasil pemeriksaan INR selama 2 bulan berurutan. Data rekam medis pasien yang diambil adalah nomor rekam medis pasien, jenis kelamin, usia, dosis warfarin, jumlah dan diagnosa penyakit serta nilai INR selama 2 bulan berurutan. Data dianalisis secara kualitatif dengan mengelompokkan pasien berdasarkan karakteristik usia, jenis kelamin, jenis dan jumlah penyakit, dan dosis pemberian warfarin. Analisis kuantitatif dilakukan dengan menghitung jumlah pasien berdasarkan nilai INR sebelum dan sesudah terapi warfarin serta perhitungan persentase kesesuaian nilai INR berdasarkan target terapi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Karakteristik Pasien Kardiovaskuler di Poli Spesialis Jantung RS Roemani Muhammadiyah Semarang

a. Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit degeneratif, yaitu penyakit yang akan memiliki probabilitas tinggi pada rentang usia yang semakin tinggi. Karakteristik pasien ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik Pasien Kardiovaskuler Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin Di Poli Spesialis Jantung RS Roemani Muhammadiyah Semarang

Usia (th)	Laki – laki (%)	Perempuan (%)	Jumlah Pasien (%)
26 – 35	0 (0)	2 (2.90)	2 (2.90)
36 – 45	8 (11.59)	3 (4.35)	11 (15.94)
46 – 55	10 (14.49)	14 (20.30)	24 (34.79)
56 – 65	17 (24.62)	15 (21.75)	32 (46.37)
Total	35 (50.7)	34 (49.3)	69 (100)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah pasien kardiovaskular pada laki – laki lebih banyak dibandingkan pasien perempuan. Laki - laki memiliki risiko lebih tinggi karena perubahan gaya hidup dan kebiasaan merokok. Pada perempuan terdapat hormon estrogen yang berfungsi sebagai neuroprotektor pada penyakit jantung. Kadar hormon estrogen berada dalam jumlah normal pada perempuan sebelum masa menopause dan akan menurun pada usia premenopause (Nessy, 2017). Tingkat risiko penyakit kardiovaskuler pada jenis kelamin perempuan akan meningkat seiring bertambahnya usia terutama pada saat masa menopause (Qowiyatul, 2019).

Pada tabel 1 menunjukkan bahwa pasien kardiovaskular paling banyak ditemukan pada rentang usia 56 – 65 tahun yaitu dengan jumlah 32 pasien (46,37%). Usia merupakan faktor risiko yang tidak dapat diubah. Peningkatan usia mengakibatkan penurunan fungsi organ sehingga kemampuan untuk melakukan homeostatis pada tubuh juga menurun (*American Heart Association, 2018*).

b. Berdasarkan Jumlah Diagnosis Pasien

Pasien yang mendapatkan terapi warfarin di Poli Jantung RS Roemani Muhammadiyah Semarang diklasifikasikan berdasarkan kelompok diagnosa tunggal dan kombinasi. Karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2 Karakteristik Pasien Kardiovaskuler berdasarkan Jumlah Diagnosis Di Poli Spesialis Jantung RS Roemani Muhammadiyah Semarang

Kelompok Diagnosis	Jumlah (n = 69)	Persentase (%)
Tunggal	17	24.64
Multidiagnosis		
2	36	52.17
3	16	23.19

Pada tabel 2 menunjukkan bahwa pasien dengan multidiagnosis lebih banyak dibandingkan dengan pasien yang memiliki diagnosis tunggal, yaitu sebesar 75.36%. Jumlah penyakit yang dimiliki oleh pasien berdampak pada kemampuan obat dalam mencegah progresivitas penyakit maupun munculnya komplikasi. Semakin banyak jumlah penyakit yang diderita pasien maka semakin sulit dalam mencapai *outcome* klinik yang diinginkan.

c. Berdasarkan Jumlah dan Jenis Penyakit

Karakteristik pasien ditunjukkan di tabel 3.

Tabel 3 Karakteristik Pasien Kardiovaskuler Berdasarkan Jumlah dan Jenis Penyakit Di Poli Spesialis Jantung RS Roemani Muhammadiyah Semarang

Jenis Penyakit	Jumlah (n = 69)	Persentase (%)
<i>Congestive Heart Failure</i>	44	63.77
<i>Atrial Fibrillation</i>	24	34.78
<i>Mitral Septal</i>	13	18.84
<i>Post Mitral Valve Repair</i>	13	18.84
<i>Ischemic Heart Disease</i>	12	17.39
<i>Mitral Regurgitation</i>	6	8.69
<i>Diabetes Mellitus</i>	5	7.25
<i>Hypertension Heart Disease</i>	5	7.25
<i>Valcular Heart Disease</i>	5	7.25
<i>Coronary Artery Disease</i>	4	5.79
<i>Congenital Heart Disease</i>	1	1.45
<i>Pulmonal Hypertension</i>	1	1.45
<i>Reumatic Heart Disease</i>	1	1.45

Pada tabel 3 menunjukkan bahwa diagnosa penyakit yang paling banyak adalah diagnosa CHF (*Congestive Heart Failure*), yaitu 44 pasien (63.77%). CHF atau penyakit jantung kongensif adalah penyakit jantung karena jantung gagal untuk menyuplai pasokan darah yang dibutuhkan tubuh. Pasien dengan diagnosa

CHF dengan IHD atau pasien jantung iskemik adalah kondisi kegagalan jantung dengan adanya penyempitan pembuluh darah arteri jantung karena berkurangnya pasokan darah pada otot jantung (PERKI, 2016). Penyempitan pembuluh darah berdampak pada ketidakseimbangan antara kebutuhan dan suplai darah ke miokardium. Kondisi ketidakseimbangan menyebabkan timbulnya rasa nyeri atau tidak nyaman di dada. Rasa nyeri muncul karena tidak adanya aliran darah akibat penyempitan atau penyumbatan pada pembuluh arteri koroner. Warfarin digunakan untuk pasien IHD untuk mencegah terjadinya risiko iskemik berulang (Mira, 2018).

Warfarin terbukti dapat menurunkan risiko stroke pada pasien dengan atrial fibrilasi (AF). *American and European clinical guidelines* merekomendasikan penggunaan terapi antikoagulan setelah pasien mengalami *mechanical mitral valve replacement*, karena adanya kejadian yang tinggi terhadap komplikasi tromboemboli (Whitlock dkk, 2012).

d. Berdasarkan Dosis Pemberian Warfarin

Dosis pemberian warfarin berdampak pada keefektifan terapi dan nilai INR dari pasien dengan penyakit kardiovaskuler. Karakteristik pasien kardiovaskular di Poli Spesialis Jantung RS Roemani Muhammadiyah Semarang berdasarkan dosis warfarin disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4 Karakteristik Pasien Kardiovaskuler Berdasarkan Dosis Pemberian Warfarin Di Poli Spesialis Jantung RS Roemani Muhammadiyah Semarang

Jenis Dosis	Dosis Pemberian 1 kali (mg)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Tunggal	1	2	2.90
	2	27	39.13
	3	23	33.33
	4	9	13.04
	6	1	1.45
	7	2	2.90
Kombinasi	4/2	1	1.45
	4/3	3	4.35
	5/4	1	1.45
Total		69	100

Ket: 1 tablet = 2 mg

Pada tabel 4 menunjukkan bahwa pada terapi lanjutan, penggunaan dosis tunggal warfarin lebih banyak dibandingkan dengan dosis kombinasi. Pemberian 1 tablet warfarin dalam penelitian ini setara dengan 2 mg dosis warfarin. Dosis tunggal yang paling banyak digunakan adalah dosis 2 mg (39.13%). Dosis kombinasi diberikan dengan metode selang, yaitu dosis yang lebih besar diberikan pada hari Senin dan Kamis. Penggunaan dosis kombinasi yang paling banyak digunakan adalah kombinasi dosis 4 mg dan 3 mg. Penelitian ini menunjukkan bahwa terapi warfarin tersebut sesuai dengan dosis anjuran pada terapi lanjutan, yaitu 2 – 10 mg/hari (Lacy, *et al*, 2013). Dosis pemberian warfarin disesuaikan dengan nilai INR pasien, semakin tinggi dosis pemberian warfarin mengakibatkan nilai INR yang tinggi. Hasil menunjukkan bahwa dosis harian 7 mg menunjukkan hasil INR lebih kecil dibandingkan dengan dosis harian 1 mg.

2. Evaluasi kesesuaian nilai INR

Kesesuaian nilai INR pasien dibandingkan dengan *Guidelines for warfarin management in the community* (2016) dengan target INR 2-3. Nilai INR dilihat pada bulan pertama dan bulan kedua. Hasil nilai INR pasien ada di tabel 5.

Tabel 5 Nilai INR Sebelum (pada Bulan Pertama) dan Sesudah Terapi Warfarin (pada Bulan Kedua) Di RS Roemani Muhammadiyah Semarang Periode Bulan Juli – Desember 2019

Nilai INR	Jumlah Pasien	
	Sebelum (bulan pertama)	Sesudah (bulan kedua)
<2	58	61
2 – 3	11	8
>3	-	-
Total	69	69

Pada tabel 5 menunjukkan bahwa jumlah pasien yang memiliki nilai INR <2 paling banyak pada sebelum maupun sesudah pengamatan, dan tidak terdapat pasien yang memiliki nilai INR >3. Selain itu, dapat diketahui bahwa terdapat penurunan jumlah pasien yang memiliki nilai INR pada rentang yang dianjurkan (2-3). Hal ini dapat terjadi karena pasien mengalami kesulitan dalam meminum obat yang memerlukan dosis/tambahan dosis ½ tablet (1 mg, 3 mg, 5 mg, dan 7 mg). Kesulitan aplikasi untuk meminum obat tersebut dapat berdampak pada dosis terapi yang kurang. Dosis terapi yang kurang, dapat menurunkan nilai INR. Pada penelitian terjadi peningkatan jumlah pasien pada bulan kedua pengamatan yang memiliki INR <2. Dosis yang tidak sesuai akan berdampak pada hasil nilai INR 2 – 5 hari setelah adanya ketidaktepatan dosis (Jaffer dan Bragg, 2003), meskipun respon klinis akan muncul setelah 16 jam pemberian (*National Guideline Clearinghouse*, 2006).

Target nilai INR pada pasien dengan terapi warfarin adalah 2 – 3. Rentang tersebut digunakan untuk mencegah terjadinya tromboembolisme vena dan menurunkan risiko terjadinya embolisme sistemik pada pasien dengan atrial fibrillation dan valvular heart disease (Kearon dkk, 2008).

Dari hasil tersebut, maka dapat diketahui jumlah kesesuaian nilai INR pada pasien dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6 Evaluasi Kesesuaian Nilai INR Sebelum dan Sesudah Terapi Warfarin Di RS Roemani Muhammadiyah Semarang Periode Bulan Juli – Desember 2019

Kesesuaian	Sebelum (bulan pertama)		Sesudah (bulan kedua)	
	Jumlah pasien	Persentase (%)	Jumlah pasien	Persentase (%)
Sesuai	11	15,94	8	11,59
Tidak sesuai	58	84,06	61	88,41
Total	69	100	69	100

Berdasarkan tabel 6, kesesuaian nilai INR pada pasien mengalami penurunan pada bulan kedua yaitu dari 15.94% menjadi 11.59%. Ketidaksesuaian nilai INR akan berdampak pada risiko penyakit kardiovaskular, kekurangan dosis dapat menyebabkan

kegagalan dalam mencegah tromboembolisme sedangkan kelebihan dosis akan menimbulkan risiko terjadinya perdarahan. Nilai INR digunakan untuk menentukan dosis penggunaan obat warfarin dan mengontrol koagulasi dalam darah (Nessy, 2017).

Faktor lain yang dapat mempengaruhi keberhasilan terapi warfarin yaitu kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat maupun gaya hidup, adanya interaksi dengan obat, dan adanya penyakit. Pada penggunaan warfarin perlu adanya monitoring terhadap efektivitas secara berkala untuk memastikan supaya nilai INR dapat terkontrol sesuai range target terapi 2-3. Kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat warfarin juga untuk menjamin keberhasilan suatu terapi dalam pengobatan. Warfarin yang dikonsumsi dengan obat lain memiliki potensi interaksi obat yang berdampak pada perubahan metabolisme warfarin sehingga terjadi peningkatan efek warfarin (Medscape, 2016).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Kesesuaian nilai INR pasien kardiovaskular dengan terapi warfarin di poli Spesialis Jantung RS Roemani Muhammadiyah Semarang pada bulan pertama pengamatan sebanyak 11 pasien (15,94%) dan pada bulan kedua pengamatan sebanyak 8 pasien (11,59%).

Saran

Perlu diadakan penelitian lebih lanjut terkait faktor risiko terhadap keberhasilan terapi warfarin pada pasien kardiovaskuler sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam evaluasi terapi pasien.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini dilakukan melalui kerjasama antara Politeknik Katolik Mangunwijaya dengan RS Roemani Muhammadiyah Semarang. Kami mengucapkan terima kasih atas ijin yang diberikan sehingga penelitian ini dapat dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

- American Heart Association*. (2018). *Heart Disease and Stroke Statistics*. AHA Statistical Update, p. 205
- Dewa dkk, 2014
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. (2019), Penyakit Jantung Dominasi Penyakit Jantung Tidak Menular di Jateng. <https://www.jawapos.com/kesehatan/03/04/2019/penyakit-jantung-dominasi-penyakit-tidak-menular-di-jateng/>, diakses tanggal 03 April 2019.
- Gusti Ayu P., I Wayan A., IGAG Utara H. (2018). Profil Penggunaan Antikoagulan pada Pasien Kardiovaskular yang di Rawat di Ruang ICCU RSUP Sanglah periode Januari – Juni 2016. *E – Joernal Medika*, Vol, 7 No. 10
- Jaffer A, and Bragg L. (2003). Practical tips for warfarin dosing and monitoring. *Cleve Clin J Med* 2003;70:361-71.
- Muchid, dkk. (2006). *Pharmaceutical Care untuk Pasien Penyakit Jantung Koroner : Fokus Sindrom Koroner Akut*. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik.
- Rilantono, L. (2012). 5 Rahasia Penyakit Kardiovaskular (PKV). Jakarta: Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. P.279-287.

- Kearon C, Kahn S, Agnelli G, et al. (2008). *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines* (8th Ed);133:454S-545S.
- Kementrian Kesehatan RI, (2017). Profil Penyakit Tidak Menular tahun 2016. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Keputusan Menteri Kesehatan RI . (2018). Peraturan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/707/2018 tentang Formularium Nasional.
- Lacy, C., Aberg, J. A., Armstrong, L., Goldman, M. and Lance, L.L.(2013), *Drug Information Handbook 21 th Edition*, American Pharmacist Association page 1309- 1312.
- Medscape, (2020) Drug Interaction, tersediadihttp://reference.medscape.com/druginteractionchecker, diakses pada tanggal 3 Mei 2020.
- Mira, R, 2018., “Evaluasi Regimen Pengobatan Pada Discharge Planning Pasien Stroke Iskemik Untuk Pencegahan Stroke Sekunder Pada Bulan Januari-Desember periode 2017 di RSUD Dr. Moewardi”, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Nessy, RS, (2017).” Profil Nilai *International Normalized Ratio* (INR) Pada Pasien Stroke Iskemik Di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin (RSUDZA) Banda Aceh”.
- Norisca A. Putri., Keri Lestari., Ajeng D., Taofik R. (2012) “Monitoring Terapi Warfarin pada Pasien Pelayanan Jantung pada Rumah Sakit di Bandung”. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, Vol. 1, Nomor 3.
- National Guideline Clearinghouse*. (2006). Anticoagulation therapy supplement. Available from:www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=9273 (Accessed Nov, 2020).
- PERKI. (2016). *Panduan Praktik Klinik (PPK) dan Clinical Pathway (CP) Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah*, Edisi Pertama.
- Sherwood, L. (2012). *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Edisi 6. Jakarta: EGC.
- Qowiyatul, M. (2019).”Gambaran Faktor Risiko Kejadian Penyakit Jantung Koroner”.
- Whitlock RP, Sun JC, Frenes SE, Rubens FD, Teoh KH. (2012). Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 141(2 Suppl):e576S-e600S.