JURNAL SAINS DAN KESEHATAN
Journal Homepage : https://jsk.ff.unmul.ac.id
p-ISSN: 2303-0267, *e-ISSN:* 2407-6082

Volume 7 No. 3 2026 Halaman 72-81

Artikel Penelitian

Faktor-Faktor Klinis yang Berhubungan dengan Kejadian Stroke Berulang pada Pasien Fibrilasi Atrium

Clinical Factors Associated with Stroke Recurrence in Atrial Fibrillation Patients

Lailla Affianti Fauzi[1,*], Erna Kristin[2], Rizaldy Taslim Pinzon[3]

[1]Program Studi Pengobatan Tradisional Indonesia, Fakultas Vokasi, Universitas Negeri Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia
[2]Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
[3]Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta, Indonesia
*Email korespondensi: laillaaffianti@uny.ac.id

Abstrak

Stroke berulang pada pasien fibrilasi atrium (AF) masih menjadi masalah klinis meskipun telah diberikan terapi warfarin. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor klinis yang berhubungan dengan kejadian stroke berulang pada pasien AF yang menerima warfarin. Penelitian kohort retrospektif dilakukan pada 50 pasien dengan diagnosis stroke iskemik dan fibrilasi atrium yang menerima warfarin selama minimal satu tahun di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dan RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode 2015–2019. Analisis bivariat dan multivariat menggunakan regresi logistik dilakukan untuk menilai hubungan faktor klinis dengan stroke berulang. Sebanyak 11 pasien (22%) mengalami stroke berulang. Analisis bivariat menunjukkan bahwa switching dosis warfarin, variasi dosis warfarin, dan indeks massa tubuh berhubungan dengan kejadian stroke berulang. Namun, analisis multivariat menggunakan regresi logistik konvensional maupun Firth's penalized logistic regression tidak mengonfirmasi ketiga variabel tersebut sebagai prediktor independen yang signifikan. Interval kepercayaan yang lebar dan mencakup nilai 1 menunjukkan keterbatasan sampel dan kejadian. Nilai INR (p=0,06) dan frekuensi pemeriksaan INR (p=0,27) juga tidak berhubungan signifikan dengan stroke berulang. Penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat faktor klinis yang terbukti sebagai prediktor independen signifikan terhadap stroke berulang. Temuan bersifat eksploratif dan menunjukkan perlunya manajemen terapi yang komprehensif, termasuk menjaga stabilitas dosis warfarin dan mempertimbangkan karakteristik pasien seperti indeks massa tubuh

Kata kunci: Warfarin, fibrilasi atrium, stroke berulang

Diterima: 05 Agustus 2026
Direvisi: 18 Agustus 2026
Disetujui: 19 September 2026
Dipublikasi: 30 September 2026

Copyright :
© *2026* Lailla Affianti Fauzi, Erna Kristin, and Rizaldy Taslim Pinzon Published by Jurnal Sains dan Kesehatan, Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.This is an Open Access article under the **CC-BY-NC License**.

Sitasi : L. A. Fauzi, E. Kristin, R. T. Pinzon, "Faktor-Faktor Klinis yang Berhubungan dengan Kejadian Stroke Berulang pada Pasien Fibrilasi Atrium", J. Sains. Kes, vol. 7, no. 3, pp. 72-81, Sept. 2026, doi: 10.30872/jsk.v7i3.1129.

 Doi : 10.30872/jsk.v7i3.1129

Abstract

Recurrent stroke in patients with atrial fibrillation (AF) remains a clinical problem despite warfarin therapy. This study aimed to identify clinical factors associated with recurrent stroke in AF patients receiving warfarin. A retrospective cohort study was conducted among 50 patients with ischemic stroke and AF who received warfarin for at least one year at Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta, and Dr. Moewardi General Hospital, Surakarta, during 2015–2019. Bivariate and multivariate logistic regression analyses were performed to assess the association between clinical factors and recurrent stroke. Eleven patients (22%) experienced recurrent stroke. Bivariate analysis showed that warfarin dose switching, dose variation, and body mass index were associated with recurrent stroke. However, conventional multivariate logistic regression and Firth's penalized logistic regression did not confirm these variables as significant independent predictors. The wide confidence intervals, which included 1, reflected the limited sample size and number of events. Mean INR (p=0.06) and INR monitoring frequency (p=0.27) were also not significantly associated with recurrent stroke. This study concludes that no clinical factor was identified as a significant independent predictor of recurrent stroke. The findings are exploratory and support comprehensive therapeutic management, including maintaining warfarin dose stability and considering patient characteristics such as body mass index.

Keywords: *Warfarin, atrial fibrillation, recurrent stroke*

1 Pendahuluan

Stroke merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan jangka panjang di seluruh dunia, dengan beban yang sangat tinggi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, termasuk Indonesia [1], [2]. Pasien yang mengalami stroke iskemik disertai fibrilasi atrium (AF) memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk mengalami stroke berulang, kematian, serta ketergantungan fungsional dibandingkan dengan pasien stroke tanpa fibrilasi atrium [3], [4]. Stroke kardioemboli akibat fibrilasi atrium merupakan salah satu mekanisme utama stroke iskemik, dengan risiko kekambuhan yang dapat mencapai lima kali lipat pada populasi [5], [6]. Di Indonesia, fibrilasi atrium ditemukan pada sekitar 10,8% pasien stroke iskemik, sehingga menjadi faktor yang penting dalam praktik klinis sehari-hari [6].

Warfarin, sebagai antagonis vitamin K, masih banyak digunakan untuk pencegahan stroke pada pasien dengan fibrilasi atrium, terutama di negara dengan keterbatasan sumber daya di mana antikoagulan oral langsung (DOAC) belum sepenuhnya dapat diakses karena faktor biaya termasuk diantaranya klaim asuransi pemerintah dan ketersediaan [7], [8]. Meskipun DOAC telah menjadi pilihan utama di banyak negara maju, warfarin tetap menjadi terapi yang umum digunakan di Indonesia untuk pencegahan stroke sekunder pada pasien dengan fibrilasi atrium.

Efektivitas terapi warfarin secara tradisional dipantau menggunakan *International Normalized Ratio* (INR) dengan rentang target terapeutik 2,0–3,0 yang direkomendasikan secara luas untuk mencapai keseimbangan optimal antara pencegahan stroke dan risiko perdarahan [7]. Pemeliharaan INR dalam rentang tersebut terbukti dapat menurunkan kejadian stroke iskemik secara signifikan. Pedoman klinis menekankan pemantauan INR secara rutin sebagai standar perawatan bagi pasien yang menerima warfarin. Meskipun pemantauan INR telah menjadi standar, bukti terkini menunjukkan bahwa hasil klinis tidak selalu sejalan dengan nilai INR atau frekuensi pemantauan saja. Banyak pasien masih mengalami stroke berulang meskipun nilai INR pada saat pemeriksaan berada dalam rentang terapeutik [8], [9]. Sebagian besar penelitian sebelumnya lebih banyak berfokus pada kontrol INR atau *Time in Therapeutic Range* (TTR), sementara faktor klinis lain seperti variasi dosis warfarin, frekuensi pergantian (*switching*) dosis, interaksi obat-obatan, serta karakteristik pasien termasuk indeks massa tubuh (IMT) belum banyak dikaji secara bersamaan dalam *setting* dunia nyata [10], [11].

Doi : 10.30872/jsk.v7i3.1129

Hal ini menimbulkan celah penelitian yang penting, khususnya pada populasi Indonesia di mana pola makan, penggunaan obat tradisional, kepatuhan pasien, dan akses pelayanan kesehatan dapat memengaruhi stabilitas antikoagulasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor klinis yang berhubungan dengan kejadian stroke berulang pada pasien fibrilasi atrium yang menerima terapi warfarin di dua rumah sakit rujukan di Indonesia. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai faktor prediktor stroke berulang, sehingga mendukung pendekatan manajemen terapi yang lebih optimal.

2 Metode Penelitian

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif untuk mengevaluasi faktor-faktor klinis yang berhubungan dengan kejadian stroke berulang pada pasien fibrilasi atrium yang menerima terapi warfarin. Pendekatan retrospektif dilakukan dengan memanfaatkan data rekam medis yang telah ada selama periode tertentu.

2.2. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan menggunakan data rekam medis dari dua rumah sakit rujukan tersier di Indonesia, yaitu RSUP Dr. Sardjito di Yogyakarta dan RSUD Dr. Moewardi di Surakarta. Pasien yang memenuhi kriteria diambil dari periode 1 Januari 2015 hingga 31 Desember 2019.

2.3 Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah pasien dewasa dengan diagnosis stroke iskemik (kode ICD-10 I63) dan fibrilasi atrium (kode ICD-10 I48) yang telah diresepkan warfarin minimal selama satu tahun. Pasien diidentifikasi melalui sistem rekam medis elektronik atau *manual* rumah sakit. Kriteria inklusi yaitu pasien dengan diagnosis AF dan stroke iskemik yang menerima terapi warfarin rawat jalan serta memiliki data pemantauan INR selama minimal satu tahun. Kriteria eksklusinya yaitu pasien dengan fibrilasi atrium valvular, rekam medis yang tidak lengkap, penggunaan warfarin kurang dari satu tahun, atau pasien yang beralih ke antikoagulan oral langsung (DOAC) selama periode pengamatan. Jumlah sampel yang memenuhi inklusi adalah 50 pasien.

Tanggal indeks (*index date*) ditetapkan sebagai tanggal diagnosis stroke iskemik pertama yang tercatat dalam rekam medis pasien selama periode pengamatan. Periode *follow-up* satu tahun dihitung sejak tanggal indeks tersebut. Seluruh pasien yang dimasukkan dalam analisis memiliki data *follow-up* lengkap selama satu tahun; pasien dengan *follow-up* tidak lengkap dieksklusi dari penelitian. Dari total 314 pasien yang diidentifikasi awalnya, sebanyak 96 pasien dikeluarkan karena tidak memiliki data pemeriksaan INR, 34 pasien dieksklusi karena merupakan kasus kiriman dari rumah sakit lain yang datang untuk tindakan meskipun memiliki diagnosis ICD I63 dan I48, serta 134 pasien dikeluarkan akibat data yang tidak lengkap selama periode pengamatan (*lost to follow-up*). Setelah proses eksklusi tersebut, tersisa 50 pasien dengan data *follow-up* lengkap yang kemudian dianalisis. Durasi penggunaan warfarin dihitung sejak tanggal pertama kali diresepkan warfarin setelah kejadian stroke. Kejadian stroke berulang yang terjadi sebelum pasien terdaftar dalam penelitian ini tidak turut diperhitungkan dalam analisis *outcome*.

2.4 Variabel Penelitian

Variabel dependen Variabel utama (*outcome*) adalah stroke berulang (*stroke recurrence*), yang didefinisikan sebagai kejadian stroke iskemik baru yang timbul di luar area infark sebelumnya, dikonfirmasi dengan pencitraan CT scan atau MRI kepala pada seluruh kasus, dan ditegakkan oleh dokter spesialis saraf berdasarkan gejala klinis baru disertai temuan radiologis, selama periode *follow-up* satu tahun setelah stroke. *Transient ischemic attack* (TIA) tidak dimasukkan sebagai kejadian stroke berulang karena tidak disertai infark permanen pada pencitraan. Kejadian neurologis yang terjadi selama periode rawat inap indeks tidak dihitung sebagai stroke berulang, melainkan dianggap sebagai

Doi : 10.30872/jsk.v7i3.1129

bagian dari perjalanan klinis stroke indeks. Stroke hemoragik dikeluarkan dari definisi outcome karena berbeda mekanisme patofisiologi dengan target pencegahan terapi warfarin (stroke kardioemboli). Waktu kejadian stroke berulang dicatat berdasarkan tanggal gejala pertama kali terdokumentasi dalam rekam medis.

Variabel independen yang dievaluasi sebagai faktor klinis yang berpotensi menjadi prediktor meliputi parameter terkait INR, pola dosis warfarin, dan kovariat klinis lainnya. Parameter terkait INR terdiri atas nilai INR terapeutik rata-rata per tahun dan frekuensi pemeriksaan INR per tahun. Pola dosis warfarin mencakup variasi dosis, yaitu perubahan dosis warfarin harian, serta kejadian switching dosis berupa pergantian atau penyesuaian dosis warfarin selama periode pengamatan. Selain itu, kovariat klinis yang turut dievaluasi meliputi usia, jenis kelamin, komorbiditas seperti hipertensi dan diabetes melitus, serta faktor risiko klinis lainnya. Data dikumpulkan secara retrospektif menggunakan formulir pencatatan kasus (*Case Report Form*) yang telah distandarisasi dari rekam medis rawat jalan.

2.5 Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25. Statistik deskriptif disajikan dalam bentuk *mean* ± standar deviasi untuk variabel kontinu dan frekuensi (persentase) untuk variabel kategorik. Analisis bivariat dilakukan dengan uji *Chi-square* atau *Fisher's exact test* untuk variabel kategorik, serta uji t independen atau *Mann-Whitney U test* untuk variabel kontinu.

Analisis multivariat dilakukan dengan regresi logistik biner. Variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat atau dianggap penting secara klinis dimasukkan ke dalam model. Karena model melibatkan 11 kejadian stroke berulang dan 3 variabel prediktor (rasio *Events Per Variable* = 3,7), analisis juga dilakukan dengan *Firth's penalized logistic regression* untuk mengurangi bias estimasi pada kondisi kejadian jarang.

3 Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini melibatkan total 50 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Dari 50 pasien yang diamati selama satu tahun terapi warfarin, sebanyak 11 pasien (22%) mengalami stroke berulang, sedangkan 39 pasien (78%) tidak mengalami kejadian stroke berulang selama periode pengamatan.

Tabel 1. berikut menyajikan karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan kelompok stroke berulang maupun yang tidak berulang. Dari tabel 1. terlihat bahwa pasien yang mengalami stroke berulang cenderung memiliki proporsi *switching* dosis warfarin dan variasi dosis yang lebih tinggi dibandingkan kelompok yang tidak mengalami stroke berulang. Nilai INR ($p = 0,06$) dan frekuensi pemeriksaan INR ($p = 0,27$) tidak menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik dengan stroke berulang. Interaksi obat juga tidak berbeda bermakna antar kelompok ($p > 0,05$).

Analisis multivariat menggunakan regresi logistik biner dilakukan untuk menentukan prediktor independen stroke berulang. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat variabel yang secara statistik signifikan ($p > 0,05$). Meskipun demikian, terdapat tiga variabel dengan nilai OR yang lebih tinggi dibandingkan variabel lain, yaitu *switching* dosis warfarin, variasi dosis warfarin, dan Indeks Massa dapat di lihat pada Tabel 2.

Ketiga variabel tersebut tidak mencapai signifikansi statistik pada analisis multivariat (Tabel 2; seluruh $p > 0,05$). Interval kepercayaan 95% pada masing-masing variabel mencakup nilai 1, sehingga hipotesis nol mengenai tidak adanya asosiasi tidak dapat ditolak. Meskipun nilai odds ratio tampak tinggi misalnya OR 6,8 untuk *switching* dosis warfarin, estimasi tersebut disertai interval kepercayaan yang sangat lebar (0,5–83,6). Kondisi ini menunjukkan bahwa estimasi risiko tidak stabil dan tidak dapat diinterpretasikan sebagai peningkatan risiko yang bermakna secara klinis. Temuan serupa berlaku untuk variasi dosis warfarin (OR 3,7; 95% CI 0,3–39,7) dan indeks massa tubuh (OR 2,8; 95% CI 0,7–10,3). Dengan demikian, hasil ini hanya dapat dipandang sebagai sinyal awal yang

Doi : 10.30872/jsk.v7i3.1129

bersifat eksploratif dan memerlukan konfirmasi pada penelitian dengan jumlah kejadian yang lebih besar.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian (n=50)

Variabel	Total (n=50)	Stroke Berulang (n=11)	Tidak Stroke Berulang (n=39)	p-value
Umur				
≤ 60 tahun	17 (34%)	6 (54,5%)	11 (28,2%)	0,25
> 60 tahun	33 (66%)	5 (45,5%)	28 (71,8%)	
Jenis Kelamin				
Laki-laki	19 (38%)	3 (27,3%)	16 (41,0%)	0,50
Perempuan	31 (62%)	8 (72,7%)	23 (59,0%)	
Switching Dosis Warfarin				
Ya	31 (62%)	10 (90,9%)	21 (53,8%)	0,04
Tidak	19 (38%)	1 (9,1%)	18 (46,2%)	
Variasi Dosis Warfarin				
Ya	24 (48%)	9 (81,8%)	15 (38,5%)	0,03
Tidak	26 (52%)	2 (18,2%)	24 (61,5%)	
Kejadian Pendarahan				
Ya	8 (16%)	5 (45,5%)	3 (7,7%)	0,21
Tidak	42 (84%)	6 (54,5%)	36 (92,3%)	
Nilai INR				
INR 2,0-3,0	15 (30%)	6(54,5%)	9(23,1%)	0,06
INR <2,0 atau >3,0	35 (70%)	5(45,4%)	30 (76,9%)	
Frekuensi Pemeriksaan				
Setiap 8 minggu sekali	4 (8%)	3(27,3%)	1(2,6%)	0,27
Kurang dari 8 minggu sekali atau lebih dari 8 minggu sekali	46 (92%)	8 (72,7%)	38 (97,4%)	
Indeks Massa Tubuh (IMT)				
Berat badan kurang <18,5	3 (6%)	0 (0%)	3 (7,7%)	0,04
Berat badan normal 18,5-24,9	8 (16%)	1 (9,1%)	7 (17,9%)	
Kelebihan berat badan ringan 25,0-29,9	1(2%)	0 (0%)	1 (2,6%)	
Obesitas tingkat 1 30,0-34,9	3(6%)	1 (9,1%)	2 (5,1%)	
Obesitas tingkat 2 35,0-39,9	2(4%)	0 (0%)	2 (5,1%)	
Obesitas tingkat 3 ≥40,0	33(66%)	9 (81,8%)	24 (61,5%)	

Doi : 10.30872/jsk.v7i3.1129

Tabel 2. Hasil Analisis Multivariat Faktor Prediktor Stroke Berulang

Variabel	Adjusted OR	95% CI	p
Switching dosis warfarin	6,8	0,5-83,6	0,13
Variasi dosis warfarin	3,7	0,3-39,7	0,26
Indeks Massa Tubuh (IMT)	2,8	0,7-10,3	0,11

Dibandingkan dengan regresi logistik konvensional Tabel 2, *Firth's penalized logistic regression* Tabel 3 menghasilkan estimasi *odds ratio* yang searah dengan interval kepercayaan 95% yang lebih sempit dan relatif lebih stabil pada ketiga variabel (*switching dosis*: OR 2,45; 95% CI 0,37–16,03; variasi dosis: OR 2,04; 95% CI 0,39–10,71; indeks massa tubuh: OR 2,94; 95% CI 0,59–14,59). Meskipun estimasi menjadi lebih stabil, tidak terdapat variabel yang mencapai signifikansi statistik (seluruh $p > 0,05$), dan seluruh interval kepercayaan tetap mencakup nilai 1. Temuan analisis sensitivitas ini memperkuat kesimpulan bahwa ketidaksignifikanan pada model konvensional tidak semata-mata disebabkan oleh ketidakstabilan estimasi akibat rendahnya rasio *Events Per Variable*, melainkan mencerminkan keterbatasan bukti statistik untuk menetapkan ketiga variabel tersebut sebagai prediktor independen pada ukuran sampel penelitian ini.

Tabel 3. Analisis Sensitivitas dengan Firth's Penalized Logistic Regression

Variabel	Adjusted OR (Firth)	95% CI	p
Switching dosis warfarin	2,45	0,37-16,03	0,351
Variasi dosis warfarin	2,04	0,39-10,71	0,399
Indeks Massa Tubuh (IMT)	2,94	0,59-14,59	0,187

Penelitian ini tidak menemukan prediktor independen yang signifikan secara statistik terhadap kejadian stroke berulang pada analisis multivariat ($p > 0,05$ untuk seluruh variabel). Meskipun *switching* dosis warfarin, variasi dosis warfarin, dan indeks massa tubuh (IMT) menunjukkan nilai *Adjusted Odds Ratio* yang tampak besar (OR 6,8; 3,7; dan 2,8), ketiadaan signifikansi statistik dan lebarnya interval kepercayaan pada ketiganya lebih mencerminkan keterbatasan daya statistik penelitian ini dibandingkan bukti hubungan sebab-akibat yang kuat. Analisis sensitivitas menggunakan *Firth's penalized logistic regression* (Tabel 3), yang lebih sesuai untuk kondisi EPV rendah, menghasilkan estimasi OR yang searah dan lebih stabil namun tetap tidak signifikan secara statistik, sehingga memperkuat kesimpulan bahwa hasil ini bersifat eksploratif. Bagian berikut membahas kemungkinan penyebab tidak signifikannya hasil ini, sebelum menempatkan temuan bivariat sebagai dasar hipotesis untuk penelitian lanjutan.

Switching dosis warfarin menunjukkan OR terbesar (6,8), namun tidak signifikan secara statistik (95% CI 0,5–83,6; p=0,13). Interval kepercayaan tersebut mencakup nilai 1 dan sangat lebar, sehingga angka "risiko hampir tujuh kali lebih tinggi" tidak dapat dibaca sebagai estimasi risiko yang stabil, melainkan sebagai indikasi awal yang memerlukan konfirmasi pada penelitian dengan jumlah kejadian yang lebih besar. Meskipun demikian, secara biologis ketidakstabilan dosis seperti ini sering mencerminkan fluktuasi kadar antikoagulasi yang dapat menciptakan periode tanpa perlindungan tromboemboli yang adekuat. Hal ini sejalan dengan Nelson et al. (2015) yang melaporkan bahwa pasien dengan kontrol INR yang tidak stabil setelah terapi jangka panjang memiliki risiko tromboemboli yang lebih tinggi [12]. Di Indonesia, switching dosis sering disebabkan oleh interaksi obat [13], perubahan pola makan [14], atau akses laboratorium yang tidak konsisten.

Variasi dosis warfarin juga tidak mencapai signifikansi statistik (OR 3,7; 95% CI 0,3–39,7; p=0,26), dengan CI yang mencakup nilai 1. Secara mekanistik, perubahan dosis yang sering terjadi

dapat menyebabkan periode supraterapeutik maupun sub-terapeutik yang meningkatkan risiko trombosis atau perdarahan, sehingga temuan ini tetap relevan sebagai hipotesis yang perlu diuji lebih lanjut. Temuan ini didukung oleh Petch et al. (2024) yang menyatakan bahwa variabilitas dosis warfarin merupakan prediktor yang lebih sensitif terhadap *outcome* klinis dibandingkan nilai INR Tunggal [10]. Di praktik klinis sehari-hari, variasi dosis sering kali merupakan respons terhadap interaksi obat atau perubahan kondisi pasien yang tidak terpantau dengan baik. Studi kohort besar di Denmark melaporkan bahwa pasien AF yang mengalami stroke iskemik masih memiliki risiko rekurensi yang signifikan meskipun sedang dalam terapi antikoagulan oral. Temuan ini mendukung hasil penelitian saat ini bahwa faktor lain di luar nilai INR, seperti stabilitas dosis, memiliki peran yang lebih dominan [15].

Indeks Massa Tubuh (IMT) yang lebih tinggi juga tidak menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik dengan stroke berulang (OR 2,8; 95% CI 0,7–10,3; p=0,11). Secara biologis, pasien dengan IMT tinggi cenderung memiliki volume distribusi warfarin yang lebih besar serta kemungkinan resistensi relatif terhadap obat, sehingga memerlukan penyesuaian dosis yang lebih kompleks [16], [17]. Studi di Indonesia juga mendukung temuan ini, di mana pasien obesitas memerlukan dosis warfarin yang lebih tinggi hingga 26% dibandingkan pasien dengan IMT normal [14]. Di Indonesia, dimana prevalensi obesitas terus meningkat, maka faktor IMT perlu mendapat perhatian khusus dalam manajemen warfarin.

Menariknya, parameter pemantauan INR baik nilai rata-rata (p=0,06) maupun frekuensi pemeriksaan (p=0,27) tidak menunjukkan hubungan signifikan dengan stroke berulang. Hal ini mendukung semakin banyak bukti bahwa INR sebagai "*snapshot*" memiliki keterbatasan sebagai prediktor *outcome* di dunia nyata [8], [18]. INR hanya mencerminkan kondisi pada satu titik waktu, sedangkan stabilitas dosis dan TTR (*Time in Therapeutic Range*) lebih mencerminkan kualitas pengendalian antikoagulasi secara keseluruhan. Pedoman AHA juga menekankan bahwa kualitas antikoagulasi tidak hanya ditentukan oleh nilai INR, melainkan oleh konsistensi terapi [7].

Dalam konteks ini, antikoagulan oral langsung (DOAC) seperti apixaban, rivaroxaban, dan dabigatran menawarkan alternatif yang lebih unggul. Berbagai uji klinis besar menunjukkan bahwa DOAC tidak hanya non-inferior, tetapi sebagian superior terhadap warfarin dalam mencegah stroke dengan risiko perdarahan intrakranial yang lebih rendah. Meta-analisis terkini juga memperkuat bahwa DOAC memberikan efektivitas yang lebih konsisten tanpa memerlukan pemantauan rutin seperti warfarin [8], [15]. Meskipun demikian, di Indonesia warfarin masih menjadi pilihan utama karena pertimbangan biaya dan ketersediaan. Temuan penelitian ini memperkuat argumen bahwa apabila warfarin tetap digunakan, diperlukan manajemen yang jauh lebih ketat terhadap stabilitas dosis dan faktor pasien (terutama IMT). Pada pasien berisiko tinggi (riwayat *switching* dosis atau IMT tinggi), pertimbangan beralih ke DOAC dapat menjadi strategi yang lebih rasional jika akses dan biaya memungkinkan.

Secara keseluruhan, temuan penelitian ini menegaskan bahwa manajemen warfarin yang optimal tidak cukup hanya dengan memantau nilai INR, tetapi harus mencakup upaya menjaga stabilitas dosis dan mempertimbangkan karakteristik pasien seperti IMT. Pendekatan yang lebih komprehensif diperlukan untuk mengurangi kejadian stroke berulang pada pasien fibrilasi atrium di Indonesia. Temuan ini memiliki implikasi praktis yang penting. Tenaga kesehatan dianjurkan untuk lebih proaktif dalam memantau dan menjaga stabilitas dosis warfarin, terutama pada pasien dengan riwayat *switching* dosis dan IMT tinggi. Edukasi pasien mengenai pola makan, kepatuhan minum obat, dan penghindaran interaksi obat perlu ditingkatkan. Pada pasien berisiko tinggi, pertimbangan penggunaan antikoagulan oral langsung (DOAC) dapat menjadi pilihan yang lebih baik jika tersedia dan terjangkau.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil. Keterbatasan yang paling mendasar adalah jumlah kejadian stroke berulang yang kecil (n=11) relatif terhadap jumlah prediktor yang dimasukkan ke dalam model multivariat, sehingga rasio *Events Per Variable* berada jauh di bawah rekomendasi minimal (EPV ≥10). Kondisi ini merupakan penyebab utama lebarnya interval kepercayaan yang diamati dan menjelaskan mengapa tidak ada variabel yang mencapai signifikansi statistik meskipun nilai OR-nya tampak besar. Sebagai mitigasi, telah dilakukan analisis sensitivitas menggunakan *Firth's penalized logistic regression* yang menghasilkan estimasi lebih stabil namun kesimpulannya tetap sama (tidak signifikan); hasil multivariat pada penelitian ini bersifat eksploratif, bukan bukti definitif adanya hubungan sebab-akibat. Penelitian ini juga bersifat retrospektif dengan jumlah sampel sebanyak 50 pasien secara keseluruhan, sehingga memiliki daya statistik yang terbatas. Selain itu, data yang digunakan bergantung pada dokumentasi rekam medis, dan penelitian ini tidak menghitung *Time in Therapeutic Range* (TTR). Penelitian juga dilakukan hanya di dua rumah sakit rujukan, sehingga generalisasi hasil perlu dilakukan dengan hati-hati. Meskipun demikian, penelitian ini memberikan kontribusi penting dalam memahami faktor-faktor klinis yang berhubungan dengan stroke berulang pada pasien fibrilasi atrium di Indonesia.

Berdasarkan temuan dan keterbatasan penelitian ini, beberapa rekomendasi untuk penelitian mendatang dapat diajukan. Penelitian prospektif dengan ukuran sampel yang lebih besar dan *multi-center* di berbagai wilayah Indonesia sangat diperlukan untuk meningkatkan daya statistik dan generalisabilitas hasil. Penelitian selanjutnya sebaiknya juga menghitung *Time in Therapeutic Range* (TTR) serta memasukkan variabel lain yang potensial, seperti faktor genetik (CYP2C9 dan VKORC1), pola konsumsi makanan yang mengandung vitamin K, kepatuhan pasien, dan penggunaan obat tradisional. Selain itu, studi komparatif antara warfarin dengan antikoagulan oral langsung (DOAC) pada populasi serupa akan sangat bermanfaat untuk memberikan bukti yang lebih kuat dalam pemilihan terapi antikoagulasi di Indonesia. Akhirnya, pengembangan model prediksi risiko stroke berulang yang mengintegrasikan stabilitas dosis warfarin, IMT, dan faktor klinis lainnya diharapkan dapat menjadi alat bantu klinis yang lebih akurat bagi dokter dalam mengelola pasien fibrilasi atrium

4 Kesimpulan

Penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat faktor klinis yang terbukti sebagai prediktor independen yang signifikan terhadap kejadian stroke berulang pada pasien fibrilasi atrium yang menerima terapi warfarin. Switching dosis warfarin, variasi dosis warfarin, dan indeks massa tubuh menunjukkan hubungan dengan kejadian stroke berulang pada analisis bivariat, tetapi hubungan tersebut tidak terkonfirmasi sebagai prediktor independen pada regresi logistik multivariat maupun Firth's penalized logistic regression. Parameter pemantauan INR, baik nilai INR rata-rata maupun frekuensi pemeriksaan INR, juga tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kejadian stroke berulang. Dengan demikian, tujuan penelitian untuk mengidentifikasi faktor-faktor klinis yang berhubungan dengan stroke berulang menunjukkan bahwa belum terdapat bukti yang cukup untuk menetapkan faktor klinis tertentu sebagai prediktor independen stroke berulang dalam populasi penelitian ini. Meskipun demikian, switching dan variasi dosis warfarin serta IMT dapat dipertimbangkan sebagai faktor yang relevan secara klinis dan hipotesis untuk penelitian selanjutnya. Temuan ini bersifat eksploratif karena keterbatasan jumlah sampel dan kejadian. Penelitian prospektif dengan ukuran sampel lebih besar, multicenter, serta mempertimbangkan Time in Therapeutic Range (TTR) diperlukan untuk mengonfirmasi temuan dan mengembangkan model prediksi risiko yang lebih robust.

5 Deklarasi/Pernyataan

5.1 Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kami ucapkan kepada seluruh pihak yang telah terlibat dalam penelitian ini sehingga bisa terselesaikan dengan baik.

5.2 Penyandang Dana

Dana penelitian dalam artikel ini bersumber dari dana pribadi tidak terikat pada instansi manapun

5.3 Kontribusi Penulis

Semua penulis berkontribusi dalam penelitian dan penulisan ini diantaranya Konseptualisasi naskah dilakukan oleh EK dan RTP. Penelitian, Pengumpulan dan Analisis Data dilakukan oleh LAF. Sementara Interpretasi Data dan Review dilakukan oleh EK, RTP dan LAF

5.4 Etik

Persetujuan etik untuk penelitian ini telah diperoleh dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan *Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC) dengan nomor persetujuan Ref: KE/FK/002/EC/2018.

5.5 Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa data-data yang dipublikasikan pada naskah tersebut tidak ada konflik kepentingan terhadap pihak-pihak manapun.

5.6 Pernyataan Penggunaan Kecerdasan Artifisial

Teknologi berbasis AI digunakan untuk membantu penyuntingan bahasa dan meningkatkan kejelasan manuskrip. Seluruh hasil yang dibantu AI ditinjau dan diverifikasi oleh penulis. Penulis bertanggung jawab penuh atas isi akhir manuskrip.

6 Daftar Pustaka

[1] V. L. Feigin et al., "World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022," *Int. J. Stroke*, vol. 17, no. 1, pp. 18–29, 2022, doi: 10.1177/17474930211065917.

[2] World Stroke Organization, "Global Stroke Fact Sheet 2022 Purpose : Data sources :," 2022. [Online]. Available: https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet.pdf

[3] Y. Zhao, C. Zou, C. Wang, Y. Zhang, and S. Wang, "Long-term outcomes after stroke in elderly patients with atrial fibrillation: a hospital-based follow-up study in China," *Front. Aging Neurosci.*, vol. 8, p. 56, 2016.

[4] K. Sánchez-Acosta, L. Galeano, D. Villarreal, A. Montoya, and H. Bayona, "Recurrent stroke due to atrial fibrillation: perspectives about an unsolved problem," *Rev. Colomb. Cardiol.*, vol. 30, no. 3, pp. 185–192, 2023.

[5] H. Kamel *et al.*, "Detection of Atrial Fibrillation After Stroke and the Risk of Recurrent Stroke," *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, vol. 21, no. 8, pp. 726–731, 2012, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.03.008.

[6] T. A. Nathan, R. Wibowo, R. Sasongkojati, B. Hartoko, and D. T. Butarbutar, "Prevalence of atrial fibrillation in ischemic stroke and associated risk factors: A hospital-based study in Indonesia," *Brain Circ.*, vol. 10, no. 4, pp. 316–323, 2024, doi: 10.4103/bc.bc_36_24.

[7] C. T. January *et al.*, "2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 74, no. 1, pp. 104–132, 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.

[8] R. Galea, D. Seiffge, and L. Räber, "Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulation," *J. Clin. Med.*, vol. 12, no. 18, 2023, doi: 10.3390/jcm12185784.

[9] M. Paciaroni *et al.*, "Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention: The RENo Study," *Stroke*, vol. 50, no. 8, pp. 2168–2174, 2019, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025350.

[10] J. Petch *et al.*, "Optimizing warfarin dosing for patients with atrial fibrillation using machine learning," *Sci. Rep.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–13, 2024, doi: 10.1038/s41598-024-55110-9.

[11] L. A. Fauzi, E. Kristin, R. T. Pinzon, B. M. W. Kushartanti, and N. I. Arovah, "Effects of Switching Dose, Dose Variation, and Warfarin Interaction on the Incidence of Stroke Recurrence in Stroke Patients with Atrial Fibrillation," *Borneo J. Pharm.*, vol. 7, no. 3, pp. 315–323, 2024, doi: 10.33084/bjop.v7i3.6603.

[12] W. W. Nelson *et al.*, "International Normalized Ratio Stability in Warfarin- Experienced Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation," *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, vol. 15, no. 3, pp. 205–211, 2015, doi: 10.1007/s40256-015-0120-9.

[13] W. P. Nilamsari, M. Yusuf, D. A. Pertiwi, A. Dery, S. Budi, and B. Zulkarnaen, "Study of co-prescription of drugs potentially interacting with warfarin in indonesian ambulatory patients," *Res. J. Pharm. Technol.*, vol. 13, no. 8, pp. 3833–3836, 2020.

[14] N. A. Putriana, I. R. Latarissa, T. Rusdiana, T. Rostinawati, and M. R. Akbar, "Pharmacodynamic Modeling of Warfarin Dosing Algorithm for Cardiovascular Patients in Indonesia: A Tailored Method to Anticoagulation Therapy," *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 19, pp. 671–681, 2025, doi: 10.2147/DDDT.S497738.

[15] M. F. Hindsholm *et al.*, "Recurrent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation while receiving oral anticoagulants," *JAMA Neurol.*, vol. 81, no. 8, pp. 805–813, 2024, doi: 10.1001/jamaneurol.2024.1892.

[16] A. Alshammari, A. Altuwayjiri, Z. Alshaharani, R. Bustami, and H. S. Almodaimegh, "Warfarin dosing requirement according to body mass index," *Cureus*, vol. 12, no. 10, 2020.

[17] V. Sorodoc *et al.*, "Anticoagulation approach in morbid obesity: a comprehensive review on venous thromboembolism management," *Front. Pharmacol.*, vol. 15, Art. no. 1457280, pp. 1–22, 2024, doi: 10.3389/fphar.2024.1457280.

[18] S. Yaghi *et al.*, "Factors associated with therapeutic anticoagulation status in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation," *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, vol. 29, no. 7, p. 104888, 2020, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104888.