

Monitoring Terapi Warfarin pada Pasien Pelayanan Jantung pada Rumah Sakit di Bandung

Norisca A. Putri, Keri Lestari, Ajeng Diantini, Taofik Rusdiana
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui monitoring terapi warfarin untuk menjamin ketepatan dosis, keamanan terapi, dan mengetahui apakah dosis terapi warfarin yang digunakan telah memenuhi kriteria penggunaan obat warfarin yang rasional. Derajat antikoagulasi setiap pasien diukur dengan parameter waktu protrombin yang dinyatakan dengan *International Normalized Ratio* (INR). Metode Penelitian meliputi monitoring terapi warfarin terhadap 80 pasien di pelayanan jantung melalui PT-INR, pendataan klinis pasien meliputi, usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, jenis penyakit, dosis yang digunakan dan obat lain yang dikonsumsi secara bersamaan. Hasil monitoring menunjukkan rata-rata INR pasien yaitu $1,38 \pm 0,42$ hasil ANAVA ($\alpha = 0,05$) menunjukkan tidak ada pengaruh dosis terhadap INR ($p=0,13$) tetapi ada pengaruh pada umur ($p=0,014$), hasil uji beda ($\alpha = 0,05$) menunjukkan tidak ada perbedaan terhadap rata-rata INR berdasarkan jenis kelamin ($p=0,051$), umur ($p=0,397$), dan variasi dosis ($p=0,057$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa dosis warfarin belum mencapai target terapi INR (2–3).

Kata kunci: Warfarin, penyakit trombotik, PT-INR

Warfarin Therapy Monitoring of Cardiac Care Patients in Hospital in Bandung

Abstract

The aims of this study were to identify the rational warfarin monitoring therapy to guarantee the right dose, therapy security, and whether the dose of warfarin therapy has completed the rational criteria or not. Degree of antikoagulasi for each patient is measured with protombin time as International Normalized Ratio (INR). The methods consist of warfarin monitoring therapy towards 80 patients at the heart service through the PT-INR constant, medical data, such as age, gender, weight, height, type of the disease, dose usage and another medicine which is used together, and statistical test of the average of INR. The monitoring result shows that patient's INR average is $1,38 \pm 0,42$, the result of ANAVA ($\alpha=0,05$) shows that there's no impact of dose towards INR ($p=0,13$) but there's an INR average impact based on gender ($p=0,051$), age ($p=0,397$) and dose variation ($p=0,057$). The results shown that warfarin dose which used is not bleeding risk.

Key words: Warfarin, trombotic disease, PT-INR

Korespondensi: Norisca Aliza P, S. Farm., Apt., Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, *email:* noriscaliza@yahoo.com

Pendahuluan

Warfarin merupakan turunan kumarin yang sudah biasa diresepkan sebagai antikoagulan oral untuk mengobati atau mencegah penyakit-penyakit trombotik, diantaranya *myocardial infarction*, *ischemic stroke*, *venous thrombosis*, *heart valve replacement* dan *atrial fibrillation*.¹ Namun demikian, warfarin mempunyai rentang terapeutik yang sempit dan memberikan perbedaan respon yang besar diantara individu atau pasien. Kekurangan dosis akan menyebabkan kegagalan dalam mencegah tromboembolisme sedangkan kelebihan dosis akan meningkatkan resiko perdarahan. Derajat antikoagulasi setiap pasien diukur dengan parameter waktu protrombin yang dinyatakan dengan *International Normalized Ratio* (PT-INR).²

Tromboemboli merupakan salah satu penyebab sakit dan kematian yang paling sering terjadi. Kelainan ini merupakan penyulit atau menyertai penyakit lain misalnya gagal jantung, diabetes melitus, varises vena dan kerusakan pembuluh arteri. Banyak faktor yang memengaruhi timbulnya tromboemboli, antara lain trauma, kebiasaan merokok, tindakan pembedahan, imobilisasi, kehamilan atau akibat obat-obatan yang mengandung estrogen. Salah satu golongan obat yang digunakan untuk pencegahan dan pengobatan tromboemboli ialah golongan antikoagulan, salah satunya adalah warfarin.³

Mekanisme kerja warfarin yaitu dengan cara menghambat sintesis vitamin K di hati, sehingga memengaruhi faktor-faktor pembekuan II, VII, IX dan X, dengan mengubah residu asam glutamat menjadi residu asam gama-karboksilglutamat.⁴ Pemberian obat pada umumnya berdasarkan pada dosis rata-rata, yaitu dosis yang diperkirakan memberikan efek terapeutik dengan efek samping minimal. Apabila dosis rata-rata itu tidak menimbulkan efek atau menimbulkan efek yang berlebihan, maka akan dilakukan penghentian obat tanpa

perlu mempertimbangkan apakah dosis yang diberikan sudah sesuai dengan kebutuhan penderita.⁵

Jika indeks terapi obat cukup besar, maka perbedaan individual kadar obat dalam keadaan *steady state* tidak akan menimbulkan masalah dalam penentuan dosis. Apabila indeks terapi suatu obat sempit, individualisasi dosis menjadi penting, karena perbedaan dosis yang kecil saja (dalam mg/kgBB) sudah dapat menimbulkan perbedaan nyata dalam respon.⁵

Pemeriksaan waktu protrombin merupakan suatu pemeriksaan untuk mengevaluasi jalur pembekuan darah ekstrinsik dan jalur bersama. Parameter ini bermanfaat untuk memantau keberhasilan terapi pasien yang sedang menjalankan terapi antikoagulan. Berdasarkan penelitian sebelumnya mengenai penentuan PT-INR selama mengonsumsi warfarin, PT-INR secara khusus diperiksa sekurang-kurangnya 4–5 kali setiap minggunya sampai dosis terapeutik dan nilai INR nya stabil. Nilai INR yang diinginkan biasanya adalah 2–3.⁶

Metode

Penelitian ini berlangsung pada bulan Februari–Mei 2010 di salah satu Rumah Sakit Swasta di Bandung. Alat yang digunakan untuk pengambilan spesimen darah pasien yaitu alat pembendung pembuluh darah atau tourniquet Vacuette®, jarum suntik, kapas steril, tempat penyimpanan spesimen tabung sitrat (3,2%) Vacuette® 5 mL, 1 tabung reaksi untuk plasma dan 2 *cup* untuk plasma yang dibekukan. Proses pembekuan dilakukan di lemari pendingin dengan suhu -20°C. Alat yang digunakan untuk pemeriksaan waktu protrombin adalah COATRON® M1 Mikropipet 1000 µL/500 µL/ 100 µL untuk memindahkan sampel plasma.

Sampel pada penelitian ini merupakan plasma (sitrat) dari spesimen darah sukarelawan yang diperoleh dengan cara sentrifugasi pada 3000 rpm selama 15 menit. Sebanyak 2,7

mL plasma dalam tabung berisi antikoagulan sitrat 3,2% atau 3,8% pada perbandingan 9:1 (9 bagian darah : 1 bagian natrium sitrat). Adapun jumlah sampel yang dibutuhkan kurang lebih 80 sampel. Reagen yang digunakan adalah TEClot® PT-S dari TECO. Kit reagen ini berisi tromboplastin beku kering (*freeze-dried*) dari jaringan serebral kelinci dengan buffer, penstabil dan kalsium klorida.

Berikut ini merupakan alur metode penelitian yang dilakukan:

a. Pemilihan Pasien

Populasi penelitian adalah pasien yang sedang menggunakan terapi warfarin dengan umur ≥ 18 tahun, di pelayanan Jantung salah satu Rumah Sakit di Bandung.

b. Wawancara dan Pemeriksaan Peserta Penelitian

Sebelum diambil darahnya, pasien diberikan penjelasan dan dipersilahkan membaca *informed consent* penelitian. Setelah itu, pasien diwawancara oleh peneliti untuk mengetahui jenis kelamin, umur, berat badan, tinggi badan, riwayat penyakit, dan dosis pemakaian. Hal ini dilakukan untuk meyakinkan peneliti bahwa peserta penelitian telah memenuhi syarat yang telah ditentukan. Setelah itu, pasien menandatangani lembar persetujuan penelitian dalam *informed consent*.

c. Pengambilan Spesimen

Spesimen diambil dari pembuluh darah vena pasien sebanyak 2,7 mL. Saat pengambilan darah, darah langsung dimasukkan ke dalam tabung yang berisi antikoagulan sitrat 3,2%.

d. Preparasi Sampel

Spesimen dibawa ke bagian distribusi sampel untuk dipisahkan plasmanya dari sel-sel darah dengan cara sentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit.

e. Pemeriksaan Waktu Protrombin

Pemeriksaan waktu protrombin dilakukan dengan menggunakan alat COATRON® M1. Pengoperasian alat dimulai dengan cara menyalakan alat dengan urutan se-

bagai berikut: *On, Active, Optic*.

f. Analisis Statistik

Analisis hasil penelitian menggunakan *software* analisis statistik. Hasil yang diperoleh ditampilkan dalam bentuk narasi yang diperjelas dengan tabel atau gambar. Uji statistik tingkat kemaknaan (signifikansi) yang digunakan adalah 5%. Metode analisis yang digunakan adalah:

1. Analisis Deskriptif

Digunakan untuk perhitungan rerata dan standar deviasi.

2. Metode ANAVA

Digunakan untuk mengetahui pengaruh dosis yang diberikan dan umur pasien dengan hasil INR.

2. Metode *Mann-Whitney*

Digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan rata-rata INR dari jenis kelamin.

3. Metode *Kruskal Wallis*

Digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan rata-rata INR dari umur dan variasi dosis.

4. Uji *t-student*

Digunakan untuk melihat adanya perbedaan rata-rata INR dari setiap individu pasien.

Hasil

Penelitian ini melibatkan 80 sukarelawan peserta penelitian yang terdiri dari pria dan wanita yang sedang menggunakan terapi obat golongan antikoagulan, yaitu warfarin 2 mg (Simarc®). Peserta penelitian telah mendapatkan monitoring terapi dengan metode penentuan PT-INR (*Prothombin Time International Normalized Ratio*). Peserta penelitian memiliki beberapa riwayat penyakit kronik seperti CAD AMI (*Coronary Atherosclerosis Disease Acute Myocardial Infarction*), CAD UAP (*Coronary Atherosclerosis Disease Unstable Angina Pectoris*), AF (*Atrium Fibrillation*), CHF (*Congestive Heart Fairlure*), *stroke*, dan hipertensi.

Tabel 1 Karakteristik klinis peserta penelitian

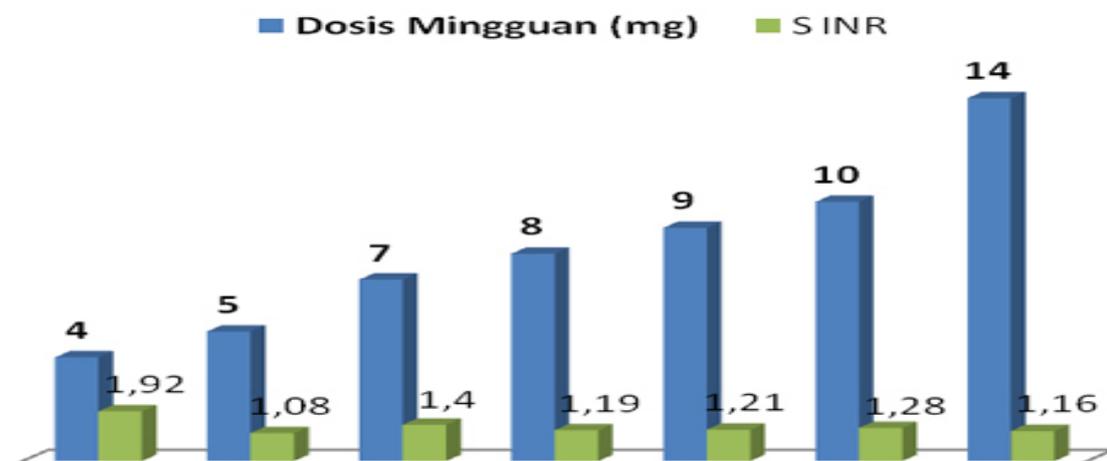
Parameter	Rerata± SB/%
Jenis kelamin:	
Pria	51,25 %
Wanita	48,75 %
Umur (Tahun)	64,22 ± 9,75
Berat Badan	59,28 ± 12,88
Tinggi Badan	157,47 ± 8,85
CAD AMI	8,75 %
CAD UAP	17,5 %
Stroke	3,75 %
AF	18,75 %
CHF	10%
Hipertensi	3,75 %

Keterangan SB: Simpangan Baku

Tabel 2 Penggunaan dosis warfarin

Jumlah Pasien	Wanita	Laki-laki	Pemakaian (mg)	Dosis Mingguan (mg)
3	3	0	1x1,selang sehari	4
4	3	1	1x1, 5x perminggu	5
63	29	34	1x1 tiap hari	7
3	2	1	1x1, Minggu 1x2	8
3	1	2	1x1, Senin dan Kamis 1x2	9
2	2	0	2-2-1-2-2-1	10
2	2	0	1x2, tiap hari	14

Rata-Rata INR Berdasarkan Dosis



Gambar 1 Rata-rata INR berdasarkan dosis yang digunakan pasien

Tabel 3 Hasil pemeriksaan waktu protombin (*Prothombin Time*, PT) dan rasio normal internasional (*International Normalize Ratio*, INR)

Parameter	Rata-rata±SB
PT	18,92±6,23
INR	1,38 ±0,42

Tabel 4 Nilai INR berdasarkan umur

Umur	Jumlah Pasien	Σ INR	SB
40–49	8	1,24	0,15
50–59	16	1,23	0,19
60–69	33	1,37	0,48
70–79	19	1,56	0,45
80–89	4	1,53	0,45
Total	80	1,38	0,41

Tabel 5 Nilai INR berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah pasien	Σ INR	SB
Laki-laki	41	1,42	0,48
Perempuan	39	1,34	0,32
Total	80	1,38	0,41

Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah pasien terbanyak (63 orang) diberikan dosis harian sebesar 1 mg, dua orang pasien diberikan dosis harian 2 mg (Tabel 1). Rata-rata nilai INR berdasarkan dosis menunjukkan pasien dengan pemberian dosis 1 mg memiliki nilai INR 1,4 pasien pemberian dosis 2 mg memiliki nilai INR 1,16 (Gambar 1). Dosis warfarin akan memengaruhi nilai PT-INR semakin tinggi dosis maka akan semakin tinggi pula INR, namun pada penelitian ini, dosis harian paling besar (2 mg) menunjukkan hasil INR lebih kecil dibandingkan dengan dosis harian 1 mg. Hal ini bisa disebabkan oleh faktor-faktor yang memengaruhi efek warfarin pada setiap individu pasien seperti umur,

variasi farmakokinetik dan farmakodinamik pasien, asupan vitamin K, obat lain yang digunakan, konsumsi alkohol, interaksi dengan makanan, kepatuhan pasien, aktivitas fisik, dan kebutuhan monitoring teratur.^{7,8}

Analisis ANAVA telah dilakukan untuk mengetahui apakah ada pengaruh dosis terhadap INR, dari hasil analisis didapatkan nilai R (koefisien relasi) adalah 0,171 atau 17,1% maksudnya hubungan antara dosis dan INR adalah lemah. Nilai signifikansi yang didapatkan 0,130 sehingga tidak terdapat pengaruh antara dosis terhadap nilai INR.

Uji *Kruskal Wallis* digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan rata-rata INR dari berbagai dosis, dengan keyakinan 0,05% diperoleh nilai signifikansi 0,057 tidak terdapat perbedaan rata-rata INR berdasarkan dosis.

Rata-rata INR yang diperoleh dari penelitian ini yaitu 1,38 (Tabel 3), nilai dibawah target INR 2–3 ini menunjukkan terapi warfarin yang digunakan belum efektif, INR dibawah 2 akan meningkatkan risiko tromboemboli pada pasien. Ada beberapa faktor yang harus diperhatikan untuk mencapai efek yang optimal dan mengevaluasi respon pasien untuk warfarin. Pertama, intensitas dan lamanya terapi tergantung pada kebutuhan pengobatan. Kedua, dosis warfarin harus spesifik pasien dan ketiga, penilaian secara berkala terhadap efektivitas diperlukan karena indeks terapeutik warfarin sempit.⁹

INR yang paling tinggi terdapat pada rentang umur 70–79 tahun yaitu 1,56 dan INR yang paling rendah terdapat pada rentang umur 40–49 yaitu 1,24 (Tabel 4). INR tersebut dibawah nilai rentang target dalam terapi warfarin yang seharusnya 2–3, petunjuk pengobatan warfarin berdasarkan *Japanese Circulation Society* pasien dengan penyakit fibrilasi atrium berumur lebih dari 70 tahun diharapkan mencapai target INR 2–3, dan pada umur kurang dari 70 tahun memiliki target INR lebih kecil yaitu 1,6–2,6.¹⁰ Hal ini menunjukkan bahwa pemberian dosis warfarin belum memperhatikan umur pasien. INR dibawah 2 artinya darah tidak cukup encer atau dengan mudah menggumpal sehingga risiko trombo-sis meningkat, sedangkan jika INR diatas 3 artinya darah terlalu encer dan dapat menyebabkan risiko perdarahan.

Analisis ANAVA telah dilakukan untuk mengetahui apakah ada pengaruh antara umur terhadap INR, dari hasil analisis didapatkan R adalah 0,274 atau 27,4%, pengaruh antara umur terhadap INR berhubungan sedikit kuat. Nilai signifikansi yang diperoleh sebesar 0,014, terdapat pengaruh umur terhadap nilai INR. Uji beda tiap rentang umur dihasilkan rata rata INR berdasarkan rentang umur adalah sama atau tidak ada perbedaan.

Uji *Mann-Whitney* digunakan untuk mengetahui perbedaan rata-rata INR dari je-

nis kelamin laki-laki dan perempuan dengan tingkat keyakinan 0,05% diperoleh nilai signifikansi 0,051. Rata-rata INR berdasarkan jenis kelamin adalah sama atau tidak ada perbedaan.

Uji beda dengan memakai uji t dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan rata-rata dari INR setiap individu pasien. Hasil yang diperoleh adalah 0,000, ada perbedaan INR pada setiap pasien. Perbedaan tersebut disebabkan oleh faktor klinik, nonklinik dan genetik. Faktor klinik seperti umur dan jenis kelamin, namun pada penelitian ini tidak ada pengaruh umur dan jenis kelamin terhadap INR. PT-INR bisa dinyatakan sebagai parameter respon warfarin dalam darah selain konsentrasi warfarin dalam darah. Hal ini menunjukkan ada faktor lain yang memengaruhi respon pasien terhadap warfarin, yaitu faktor genetik. Polimorfisme genetik dapat memengaruhi respon individu terhadap zat aktif farmakologis dan interaksi diantara keduanya sering dinamakan sebagai farmakogenomik.¹¹ Informasi farmakogenomik dapat memberikan perkiraan tentang efektivitas dosis obat, efek terapeutik dan efek toksik suatu obat. Dalam praktek klinis sekarang ini, pengujian farmakogenomik dilakukan hanya pada sedikit obat dan kandidat yang paling potensial adalah warfarin.

Banyak penelitian yang mengungkapkan bahwa polimorfisme CYP2C9 dan VKORC1 memiliki kontribusi yang bermakna pada efikasi dan toksisitas warfarin. CYP2C9 merupakan enzim yang berperan didalam proses metabolisme warfarin, sedangkan VKORC1 (*Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1*) merupakan gen target tempat warfarin bekerja. VKORC1 diprediksi memiliki efek tiga kali lebih besar dibandingkan CYP2C9.¹²

Simpulan

Hasil monitoring terapi warfarin dengan penentuan PT-INR pada pasien di pelayanan jantung dibawah rentang target INR (2–3),

tidak terjadi efek samping yang menyebabkan perdarahan, pemantauan efek samping melalui INR bisa dinyatakan memenuhi target. Terdapat pengaruh dari umur, dan tidak ada pengaruh dari jenis kelamin dan dosis yang diberikan terhadap nilai INR. Penggunaan warfarin sebagai obat penunjang obat lainnya karena dilihat dari dosisnya yang kecil maka dosis tersebut (mengacu pada standar pengobatan warfarin) tidak mencukupi untuk menimbulkan efek terapi. Perlu dilakukan penelitian lanjut dengan jumlah pasien yang lebih banyak, melaksanakan individualisasi dosis berdasarkan polimorfisme genetik, dan proses pemantauan terapi ditambah parameter lain sesuai jenis penyakit.

Daftar Pustaka

1. Poller L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2004, 2(6): 849–860.
2. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest Journal*, 2004, 126 (3 suppl): 287–310.
3. Sam S, Clive K, Ajay KK, Patrick M, Sebastian S, Henry E, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *England Journal Medicine*, 2009, 361(1): 2342–2352.
4. Goodman G. *Manual of pharmacology and therapeutics*. McGraw-Hill: California. 2008.
5. Qiang M, Anthony YH. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacological Reviews*, 2011, 63 (2): 437–459.
6. David K, Trevor B, Campbell T, Henry W, David P, Caroline B, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin. *British Journal of Haematology*, 2011, 154(3): 1365–2141.
7. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. *Foundation guide to warfarin therapy*. CIRC American Heart College Journal, 2003, 107: 1692–1711.
8. Ansel J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. *Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.)*. *Chest Journal*, 2008, 133(6 suppl): 160–198.
9. Ortel, LB. International normalized ratio (INR): an improved way to monitor oral anticoagulant therapy. *Nurse Practitioner*, 1995, 20(9): 15–22.
10. The Japans Circulation Society. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation. *Circulation Journal*, 2008, 74(8): 1581–1638.
11. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomic of CYP2C9 and VKORC1-rational and perspective. *Thrombosis Research*, 2007, 120(1): 1–10.
12. Yoshizawa M, Hayashi H, Tashiro Y, Sakawa S, Moriwaki H, Akimoto T, et al. Effect of VKORC1-1639 DNA polymorphisms, body weight, age, and serum albumin alterations on warfarin response in Japanese patients. *Thrombosis Research*, 2009, 124(2): 161–166.