

EVALUASI DOSIS WARFARIN DAN HASIL TERAPINYA PADA PASIEN RAWAT JALAN

EVALUATION OF WARFARIN DOSING AND ITS CLINICAL OUTCOME IN OUTPATIENTS

Nova Hasani Furdianti¹⁾, I Dewa Putu Pramantara²⁾, Djoko Wahyono³⁾

1) Magister Farmasi Klinik, Universitas adjah Mada.

2) RSUP dr. Sardjito Yogyakarta

3) Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Penggunaan warfarin dimonitor berdasarkan efek farmakodinamik dari *prothrombin time* (PT) melalui nilai *international normalized ratio* (INR). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perkiraan kadar warfarin dalam darah pasien, hasil terapi pasien yang mendapat terapi warfarin dilihat dari nilai INR, dan mengetahui korelasi antara perkiraan kadar warfarin dengan hasil terapi. Penelitian ini adalah penelitian observasional retrospektif yang bersifat deskriptif dan korelatif. Subjek penelitian adalah pasien rawat jalan yang mendapat terapi warfarin oral di RSUP dr. Sardjito pada Januari 2011 sampai Oktober 2013. Perkiraan kadar warfarin dihitung berdasarkan rumus farmakokinetika, sedangkan analisis korelasi dilakukan dengan analisis korelatif Spearman. Hasil penelitian pada 86 subjek penelitian menunjukkan perkiraan kadar warfarin rata-rata pada keadaan tunak atau pada bulan ke-1 rata-rata sebesar $0,658 \pm 0,315$ mg/L, nilai rata-rata sebesar $0,135 \pm 0,065$ mg/L, dan nilai rata-rata sebesar $0,802 \pm 0,384$ mg/L. Hasil pemeriksaan INR menunjukkan 54 pasien (62,79%) yang rata-rata diberi warfarin dosis $2,15 \pm 0,74$ mg per hari, tidak mencapai target INR. Nilai INR yang dicapai rata-rata sebesar $1,29 \pm 0,30$, dengan jangkauan INR 0,90 – 1,93. Sisanya sebanyak 32 pasien (37,21%) yang rata-rata diberi warfarin dosis $2,41 \pm 0,80$ mg per hari, mencapai target INR rata-rata sebesar $3,10 \pm 0,93$, dengan jangkauan nilai INR 2,01 - 5,30. Korelasi antara perkiraan kadar warfarin dalam darah dengan nilai INR tidak bermakna dengan nilai $p = 0,180$ ($p > 0,05$), sedangkan nilai koefisien korelasi sebesar 0,146 menunjukkan arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang sangat lemah.

Kata kunci: warfarin, kadar dalam darah, dosis, INR

ABSTRACT

Warfarin is monitored based on the pharmacodynamic effect from *prothrombin time* (PT) through *international normalized ratio* (INR) value. This study aimed to estimate the plasma concentration of warfarin, the patient's clinical outcome seen from INR value, and to determine the correlation of warfarin plasma concentration with INR. This study was an observational retrospective study with descriptive and correlative design. The subject of this study was outpatients who had received oral warfarin at dr. Sardjito hospital Yogyakarta from January 2011 sampai Oktober 2013. The estimated plasma concentration of warfarin was count based on pharmacokinetics equation, and correlation between warfarin concentration and INR was assessed by Spearman analysis. The mean estimated plasma concentration of warfarin at steady state of 86 patients within 1 month of warfarin use was $0,658 \pm 0,315$ mg/L, mean minimum concentration at steady state was $0,135 \pm 0,065$ mg/L, and mean maximum concentration at steady state () was $0,802 \pm 0,384$ mg/L. Forty four patients (62,79%) who had received warfarin dose $2,15 \pm 0,74$ mg per day, didn't reach INR target (average INR was $1,29 \pm 0,30$, which range 0,90 – 1,93). Thirty two patients (37,21%) who had received warfarin dose $2,41 \pm 0,80$ mg per day, reached INR target ($3,10 \pm 0,93$), which range 2,01 - 5,30. The correlation of warfarin plasma concentration with INR was not significantly different ($p = 0,180$), and the coefficients were 0,146 means that the correlation was very poor.

Keywords: warfarin, plasma concentration, dose, INR

PENDAHULUAN

Warfarin merupakan antagonis vitamin K yang banyak digunakan sebagai antikoagulan oral untuk terapi tromboembolisme vena dan untuk mencegah emboli sistemik pada pasien dengan atrial fibrilasi dan katup jantung prostetik (Hirsh *et al.*, 2001). Jendela terapeutik warfarin sangat sempit. Efek antikoagulasi yang tidak adekuat atau berlebihan dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas akibat komplikasi tromboemboli atau perdarahan (Sun *et al.*, 2006).

Penggunaan warfarin dapat dimonitor berdasarkan efek farmakodinamik dari *prothrombin time* (PT) melalui nilai *international*

normalized ratio (INR). Akan tetapi, INR memiliki beberapa keterbatasan dalam mendeteksi faktor-faktor yang mempengaruhi efek antikoagulan, seperti kepatuhan pasien, resistensi terhadap antikoagulan, interaksi obat dan makanan, dan lain-lain. Pemantauan kadar warfarin dalam darah dapat membantu mendiagnosa dan memberikan terapi yang efektif pada intoksikasi berat. Selain itu, memantau kadar warfarin dalam darah juga membantu dalam menentukan ketidakpatuhan pasien dan resistensi antikoagulan (Sun *et al.*, 2006)

Therapeutic drug monitoring (TDM) penting untuk dilakukan terutama untuk obat-obat dengan indeks terapi sempit seperti warfarin. Akan tetapi pelaksanaan TDM di Indonesia masih sangat jarang dan mahal. Perkiraan kadar obat dalam darah bisa dihitung dengan model

Korespondensi:

Nova Hasani Furdianti, S.Farm., Apt.

Magister Farmasi Klinik, Universitas Gadjah Mada
Jl. Sekip Utara, Yogyakarta

farmakokinetika (Usman, 2007), Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk memperkirakan kadar warfarin dalam darah pasien berdasarkan perhitungan farmakokinetika, serta melihat outcome klinik pasien dilihat dari nilai INR.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional yang bersifat deskriptif dan korelatif. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif, dan metode sampling adalah *purposive sampling*. Subjek penelitian adalah pasien rawat jalan yang mendapat terapi warfarin oral di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan Januari 2011 sampai Oktober 2013.

Perkiraan kadar warfarin dalam darah dihitung berdasarkan rumus (Rowland dan Tozer, 2011). Kadar warfarin dalam darah pada keadaan tunak :

$$C_{ss}^{avg} = \frac{S \times F \times DM}{Cl \times \tau}$$

$$C_{ss}^{max} = \frac{S \times F \times D_M}{Vd(1 - e^{-kt})}$$

$$C_{ss}^{min} = \frac{S \times F \times D_M \times e^{-kt}}{Vd(1 - e^{-kt})}$$

Dosis pemeliharaan warfarin :

$$D_M = \frac{C_{ss}^{avg} \times Cl \times \tau}{S \times F}$$

dimana S adalah *salt factor*, F adalah bioavailabilitas untuk sediaan oral, DM adalah dosis pemeliharaan warfarin dalam milligram, τ adalah interval dosis dalam jam, Vd adalah volume distribusi dalam liter, Cl adalah klirens dalam Liter/jam, dan k adalah tetapan laju eliminasi order kesatu dalam jam⁻¹.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dalam penelitian ini berjumlah 86 pasien. Karakteristik subjek yang dicatat diantaranya jenis kelamin, usia, diagnosa, dan obat lain yang digunakan pasien selain warfarin (Tabel I).

Kadar warfarin dalam darah pasien diperkirakan melalui perhitungan farmakokinetika berdasarkan dosis yang diberikan dan nilai kepustakaan. Perkiraan kadar

warfarin yang dihitung yaitu kadar warfarin rata-rata pada keadaan tunak atau, kadar warfarin minimal pada keadaan tunak atau, dan kadar warfarin maksimal pada keadaan tunak. Beberapa parameter yang digunakan dalam perhitungan diambil dari kepustakaan, yaitu S (*salt factor*), F (bioavailabilitas sediaan oral), Vd (volume distribusi), dan $t_{1/2}$ eliminasi (waktu paruh eliminasi). Nilai F (bioavailabilitas) warfarin adalah 1 sedangkan waktu paruhnya ($t_{1/2}$) adalah 40 jam (Clark *et al.*, 2012). Nilai Vd warfarin menurut Haines *et al.* (2006) sebesar 0,1 – 0,2 L/kg, sedangkan yang digunakan dalam perhitungan adalah 0,15 L/kg.

Perkiraan kadar warfarin dalam darah pada keadaan tunak pada hari ke-7 setelah pemberian warfarin rata-rata sebesar $0,614 \pm 0,358$ mg/L, dan hanya 10,47% pasien yang kadarnya berada dalam rentang terapi warfarin. Nilai hari ke-14 setelah pemberian warfarin rata-rata sebesar $0,633 \pm 0,346$ mg/L dan hanya 8,14% pasien yang kadarnya sesuai rentang terapi warfarin. Nilai pada hari ke-30 rata-rata sebesar $0,658 \pm 0,315$ mg/L, dan hanya 10,47% pasien yang berada dalam rentang terapi warfarin. Nilai, dan mulai hari ke-7 sampai hari ke-14 dan hari ke-30 mengalami kenaikan yang tidak bermakna dengan nilai $p = 0,306$ ($p > 0,05$) (Tabel II).

Hasil pemeriksaan INR bulan ke-1 menunjukkan, sebanyak 54 pasien (62,79%) tidak mencapai target INR (INR rata-rata = $1,29 \pm 0,30$), sedangkan 32 pasien (37,21%) mencapai target INR rata-rata sebesar $3,10 \pm 0,93$. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan nilai $p = 0,115$ ($p > 0,05$), artinya tidak ada perbedaan bermakna pada dosis warfarin pada pasien yang tercapai target INR dengan pasien yang tidak tercapai target INR (Tabel III).

Gambar 1 menunjukkan bahwa respon pasien terhadap warfarin pada dosis yang sama sangat bervariasi. Respon pasien terhadap warfarin dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, status nutrisi, obat yang digunakan bersamaan, kepatuhan, dan polimorfisme genetik (Holbrook *et al.*, 2012; Wallace *et al.*, 2013). Faktor-faktor tersebut yang menyebabkan nilai INR berbeda pada setiap pasien walaupun diberikan pada dosis yang sama.

Hasil penelitian Rusdiana *et al.* (2013)

Tabel I. Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik Subyek	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	47	55
Laki-laki	39	45
Total	86	100
Umur		
< 61 tahun	52	60
61 – 70 tahun	23	27
>70 – 80 tahun	10	12
>80 tahun	1	1
Total	86	100
Diagnosa		
Atrial fibrilasi	27	31
DVT (deep vein thrombosis)	10	12
Gagal jantung kongestif ec penyakit jantung iskemik	14	16
Gagal jantung kongestif (tanpa keterangan)	21	24
Mitral stenosis	6	7
Penyakit arteri koroner	3	3
Infark miokard	1	1
Penggantian katup jantung	3	3
Hipertensi pulmoner	1	1
Total	86	100
Obat Lain yang Digunakan		
Furosemid	42	49
Simvastatin	9	10
Furosemid dan simvastatin	17	20
Obat lain	18	21
Total	86	100

Tabel II Hasil Perhitungan Rerata Perkiraan Kadar Warfarin dalam Darah pada Keadaan Tunak (n = 86)

Perkiraan Kadar (mean ± SD)	Durasi Warfarin			P Value
	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-30	
(mg/L)	0,614 ± 0,358	0,633 ± 0,346	0,658 ± 0,315	0,306
(mg/L)	0,748 ± 0,435	0,771 ± 0,422	0,802 ± 0,384	0,306
(mg/L)	0,497 ± 0,290	0,513 ± 0,280	0,533 ± 0,255	0,306

*Rentang terapeutik warfarin 1 – 4 mg/L (Rowland dan Tozer, 2011)

Tabel III. Perbandingan Dosis Warfarin pada Pasien yang Tercapai Target INR dan Tidak Tercapai Target INR (Pemeriksaan INR Bulan ke-1)

Pencapaian INR	Jumlah Pasien	Nilai INR (mean ± SD)	Dosis Warfarin (mg/hari) (mean ± SD)	P value
Target INR tercapai	32	3,10 ± 0,93	2,41 ± 0,80	0,115
Target INR tidak tercapai	54	1,29 ± 0,30	2,15 ± 0,74	
Total	86			

menyatakan bahwa pada orang Indonesia, usia dan variasi genetik pada VKORC1 dan CYP2C9 berpengaruh terhadap variabilitas nilai INR, sedangkan jenis kelamin, berat badan, dan obat lain yang digunakan bersamaan tidak berpengaruh terhadap nilai INR. Sconce *et al.* (2005) menyatakan bahwa kebutuhan dosis warfarin berkurang 0,5 sampai 0,7 mg per dekade

antara usia 20 sampai 90 tahun. Kebutuhan dosis warfarin juga lebih rendah pada pasien dengan genotip VKORC1 (-1639) AA, dibandingkan genotip GA atau GG. Menurut Dang *et al.* (2005), kebutuhan dosis pemeliharaan warfarin bisa berbeda pada masing-masing etnik. Kebutuhan dosis mingguan pada ras Asia Amerika adalah 24 mg (21 – 27 mg), ras Hispanik sebesar 31 mg (25 –

37 mg), ras kulit putih sebesar 36 mg (34 – 39 mg), dan Afrika Amerika sebesar 43 mg (39 – 47 mg).

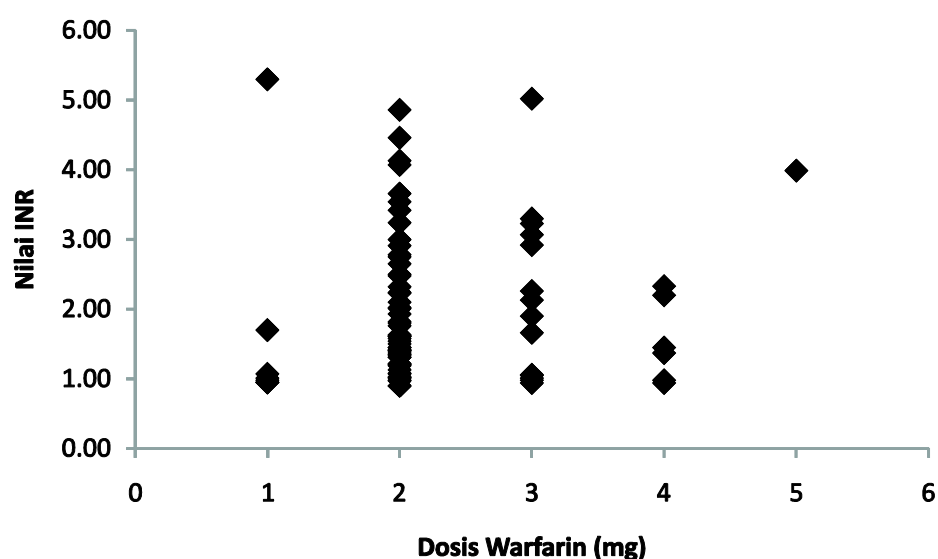
Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada dosis yang tidak berbeda bermakna, 37,21% pasien mencapai target INR dan 62,79% pasien tidak mencapai target INR. Baker *et al.*, (2004) dan Clarke *et al.* (2006) merekomendasikan bahwa pasien yang telah mencapai INR target 2 – 3 tidak perlu mengalami penyesuaian dosis, sedangkan pasien dengan nilai INR 3,1 – 3,9 perlu dilakukan pemeriksaan ulang INR dalam 1 minggu dan jika INR tidak berubah maka dosis mingguan diturunkan 10 – 20%. Pasien yang belum mencapai INR target, perlu dilakukan penyesuaian dosis. Jika $INR \leq 1,5$, dosis mingguan warfarin dinaikkan sebesar 20%, sedangkan jika nilai INR 1,5 – 1,9, dosis mingguan warfarin dinaikkan 10%.

Menurut Clarke *et al.* (2006) nilai INR yang berubah-ubah pada beberapa pasien bisa dipengaruhi oleh beberapa hal yaitu ketidakpatuhan dalam pengobatan, interaksi obat (farmasetis maupun herbal), perubahan dalam diet atau konsumsi alkohol, penyakit penyerta atau sistemik, atau karena penyebab lain yang tidak diketahui. Ketidakpatuhan pasien menjadi faktor yang dapat membuat nilai INR berubah-ubah. Lupa minum warfarin akan mempengaruhi nilai INR pada 2 – 5 hari setelahnya (Jaffer dan Bragg, 2003) Memberikan warfarin lebih dari 2 tablet beresiko overdosis tidak disengaja, terutama pada pasien lansia (Baglin *et al.*, 2007).

Hasil uji korelatif Spearman antara kadar warfarin dalam darah dengan nilai INR menunjukkan nilai $p = 0,180$ ($p > 0,05$), artinya korelasi antara kadar warfarin dalam darah dengan nilai INR tidak bermakna. Nilai koefisien korelasi Spearman sebesar 0,146 menunjukkan arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang sangat lemah. Hasil penelitian ini juga memperkuat konsep pemantauan terapi obat atau yang dikenal dengan *therapeutic drug monitoring*. Pengukuran INR saja tidak cukup untuk menjadi dasar penyesuaian dosis warfarin pada beberapa pasien. Apabila ternyata dijumpai kadar warfarin dalam darah sesuai rentang terapi, sedangkan nilai INR belum mencapai target terapi, maka perlu dikaji faktor lain yang mempengaruhi daripada langsung mengganti dosis warfarin. Hal ini akan beresiko menyebabkan perdarahan pada pasien. Oleh karena itu pengukuran kadar warfarin dalam darah sangat penting untuk memantau penggunaan warfarin pada pasien.

KESIMPULAN

Dosis pemeliharaan warfarin pada hari ke 15 – 30 rata-rata sebesar $2,24 \pm 0,77$ mg/hari, sedangkan perkiraan kadar warfarin rata-rata pada keadaan tunak atau pada hari ke-30 sebesar $0,658 \pm 0,315$ mg/L, dan sebanyak 9 pasien (10,47%) yang nilainya sesuai rentang terapeutik. Hasil pemeriksaan INR menunjukkan 54 pasien (62,79%) tidak mencapai target INR, dan 32



Gambar 1. Diagram Scatter Antara Dosis Warfarin Hari ke 15-30 dengan Nilai INR

pasien (37,21%) mencapai target INR. Korelasi antara perkiraan kadar warfarin dalam darah dengan nilai INR tidak bermakna dengan nilai $p = 0,180$ ($p > 0,05$), sedangkan nilai koefisien korelasi sebesar 0,146 menunjukkan arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang sangat lemah.

DAFTAR PUSTAKA

- Baglin, T.P., Cousins, D., Keeling, D.M., Perry, D.J., dan Watson, H.G., 2007, Safety Indicators for Inpatient and Outpatient Oral Anticoagulant Care: Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency, *British Journal of Haematology*, **136** (1): 26–29.
- Baker, R.I., Coughlin, P.B., Salem, H.H., Gallus, A.S., Harper, P.L., Wood, E.M., 2004, Warfarin Reversal: Consensus Guidelines, on Behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Medical Journal of Australia*, **181**(9): 492–497.
- Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A., Whalen, K., 2012, *Lippincott's Illustrated Reviews*, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.
- Clarke, R., Ross, S., Walker, T., dan Woods, D., 2006, *INR testing, Best Practice Advocacy Centre*, Dunedin, New Zealand.
- Dang, M.-T.N., Hambleton, J., dan Kayser, S.R., 2005, The Influence of Ethnicity on Warfarin Dosage Requirement, *The Annals of pharmacotherapy*, **39**(6): 1008–1012.
- Haines, S.T., Dowling, T., Harvey, R.D., 2006, Warfarin, in Burton, M.E., *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 715–746.
- Hirsh, J., Dalen, J., Anderson, D.R., Poller, L., Bussey, H., Ansell, J., *et al.*, 2001, Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range, *CHEST Journal*, **114**(5): 445–469.
- Holbrook, A., Schulman, S., Witt, D.M., Vandvik, P.O., Fish, J., Kovacs, M.J., *et al.*, 2012, Evidence-based Management of Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *CHEST Journal*, **141**(2): e152S–84S.
- Jaffer, A., dan Bragg, L., 2003, Practical Tips for Warfarin Dosing and Monitoring, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **70**(4): 361–371.
- Rowland, M., dan Tozer, T.N., 2011, *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications*, 4th Ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott William & Wilkins, Philadelphia.
- Rusdiana, T., Araki, T., Nakamura, T., Subarnas, A., dan Yamamoto, K., 2013, Responsiveness to Low-Dose Warfarin Associated with Genetic Variants of VKORC1, CYP2C9, CYP2C19, and CYP4F2 in an Indonesian Population. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **69**(3): 395–405.
- Sconce, E. A., Khan, T. I., Wynne, H. A., Avery, P., Monkhouse, L., King, B. P., & Kamali, F., 2005, The impact of CYP2C9 and VKORC1 Genetic Polymorphism and Patient Characteristics Upon Warfarin Dose Requirements: *Proposal for a New Dosing Regimen, Blood*, **106**(7): 2329–2333.
- Sun, S., Wang, M., Su, L., Li, J., Li, H., Gu, D., 2006, Study on Warfarin Plasma Concentration and Its Correlation with International Normalized Ratio, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **42**(2): 218–222.
- Usman, E., 2007, Pemakaian Obat dengan Margin of Safety yang Sempit Seharusnya Memerlukan Therapy Drug Monitoring (TDM), *Majalah Kedokteran Andalas*, **31**(2): 1–6.
- Wallace, J.L., Reaves, A.B., Tolley, E.A., Oliphant, C.S., Hutchison, L., Alabdan, N.A., *et al.*, 2013, Comparison of Initial Warfarin Response in Obese Patients Versus Non-Obese Patients, *Journal of thrombosis and thrombolysis*, **36**: 96–101.