

HUBUNGAN DOSIS DAN DURASI PENGGUNAAN WARFARIN TERHADAP TARGET INR (*INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO*) 1,5-2,0 PADA PASIEN STROKE ISKEMIK DENGAN ATRIAL FIBRILASI

THE CORELATION BETWEEN DOSE AND DURATION IN WARFARIN ADMINISTRATION AGAINST INR (*INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO*) TARGET 1,5-2,0 ON ISCHEMIC STROKE PATIENT WITH ATRIAL FIBRILATION

Dini Khairunnisa¹⁾, Ika Puspita Sari¹⁾, Abdul Gofir²⁾

¹⁾Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²⁾Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Warfarin merupakan salah satu antikoagulan yang biasanya digunakan pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi. Sampai saat ini, penggunaan antikoagulan sebagai terapi pencegahan masih dalam penelitian. Hasil yang diharapkan pada pasien ini terlihat dari peningkatan nilai INR (*International Normalized Ratio*) dan mencapai target terapi. Jenis penelitian adalah *cross sectional*. Data diambil secara prospektif dari rekam medik pasien yang dirawat di unit stroke dan bangsal rawat inap Dahlia 2. Subyek penelitian adalah pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi yang menjalani rawat inap sedangkan objek penelitian meliputi rekam medik pasien yang didalamnya tertera nilai INR (*International Normalized Ratio*) selama pasien menggunakan warfarin dan didukung pula oleh informasi tambahan mengenai kondisi pasien yang diperoleh dari keluarga pasien dan tenaga medis yang terlibat. Analisis data dilakukan secara deskriptif dan korelatif. Analisa data dilakukan dengan membuat grafik hubungan INR (*International Normalized Ratio*) pasien dengan durasi penggunaan warfarin dari tiap pasien yang disertai juga dengan dosis warfarin, komorbiditas dan terapi lain yang diperoleh pasien selama berada di rumah sakit sampai tercapai atau tidak tercapainya target INR (*International Normalized Ratio*). Selain itu, dilakukan juga analisis statistik *multiple regression linear* untuk mengetahui hubungan antara dosis dan durasi penggunaan warfarin terhadap target INR (*International Normalized Ratio*) 1,5-2,0 pasien selama menggunakan warfarin dan di rawat dirumah sakit. Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan yang bermakna dengan level signifikansi 0,05 ($P < 0,05$) dari dosis dan durasi warfarin terhadap INR (*International Normalized Ratio*) pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi.

Kata kunci: warfarin, INR (*International Normalized Ratio*), dosis, durasi, stroke iskemik, atrial fibrilasi

ABSTRACT

Warfarin is one of anticoagulant which used by ischemic stroke with atrial fibrillation inpatients. Recently, using anticoagulant as the prevention therapy still be research. The result which expect at this patients can be known from increasing INR (*International Normalized Ratio*) and reach therapy target. This research is cross sectional study. The data were taken prospectively from patient's medical record in stroke unit and inpatients ward of Dahlia 2. Subjects were patients with ischemic stroke and atrial fibrillation and the research object included the medical record of the ischemic stroke with atrial fibrillation patients which has INR for inpatients using warfarin and addition information from the family of patients and medical staff. The data were analyzed descriptively and correlatively. The analysis of data using by drawing of graphs about correlation INR with duration of therapy for inpatients, warfarin dose, comorbidity of patients, the other therapy which using patients in hospital and reached or not reached from INR target of every patients. Besides, *multiple regression linear* statistical analysis was conducted to find the difference between the warfarin dose and duration of warfarin to INR (*International Normalized Ratio*) target 1.5-2.0. The result of study showed the significant association with the 0.05 ($P < 0.05$) level of dose and duration of warfarin to INR (*International Normalized Ratio*) of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation.

Keywords: warfarin, INR (*International Normalized Ratio*), dose, duration, ischemic stroke, atrial fibrillation

PENDAHULUAN

Berdasarkan *Australian Family Physician* (2005), sekitar 48 ribu masyarakat Australia menderita stroke setiap tahunnya. Faktor risiko stroke yang mengalami peningkatan di antaranya hipertensi, penyakit kardiovaskular, diabetes, rokok, hiperlipidemia, dan atrial fibrilasi. Faktor risiko tersebut termasuk ke dalam faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi (Ikawati, 2011).

Menurut *American Heart Association* (2006), penggunaan antikoagulan dapat menurunkan risiko stroke iskemik yang disertai dengan atrial fibrilasi. Salah satu jenis antikoagulan yaitu warfarin yang mampu menurunkan risiko stroke iskemik dengan atrial fibrilasi hingga 68%. Sampai saat ini, penggunaan antikoagulan sebagai terapi pencegahan masih dalam penelitian. Sebagian besar, studi mengenai warfarin untuk pasien

yang berada dalam kondisi akut di rumah sakit (Bravata *et al.*, 2004). Warfarin menunjukkan penurunan risiko stroke pada pasien dengan atrial fibrilasi hingga 62%. Peningkatan faktor risiko pendarahan dari penggunaan warfarin dipengaruhi oleh waktu dan durasi pemakaian dari warfarin (Touchette, 2008).

Penelitian terbaru *Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged* (BAFTA) menunjukkan bahwa penggunaan warfarin pada pasien lanjut usia dapat mengurangi risiko atrial fibrilasi pada pasien stroke tanpa meningkatkan risiko terjadinya pendarahan intrakranial dibandingkan aspirin. Selain itu, warfarin juga dapat diberikan kepada pasien yang telah mengalami stroke dengan atrial fibrilasi berulang (Srivastava, 2008). Stratifikasi risiko stroke pada pasien dengan atrial fibrilasi dapat dilihat dari 2 skema, yaitu skema yang menggunakan sistem poin atau *score* dari *European Society of Cardiology* (ESC) dan rekomendasi stratifikasi resiko stroke dari *American Heart Association* pada tahun 2006 (Gofir, 2011).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dapat menjadi panduan untuk perkembangan terapi pasien stroke iskemik yang disertai dengan atrial fibrilasi di Indonesia. RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta merupakan salah satu rumah sakit yang mempunyai ruangan khusus atau unit stroke, terutama untuk monitoring pasien dalam kondisi koma dan pasien yang telah memasuki tahap dan terapi rehabilitasi. Penelitian ini dapat dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan prospektif secara komprehensif serta dilakukan pengamatan secara *cross sectional* terhadap pasien untuk mengetahui dosis dan frekuensi penggunaan warfarin pada pasien stroke yang disertai dengan atrial fibrilasi. Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui hubungan dosis dan durasi penggunaan warfarin terhadap INR (*International Normalized Ratio*) sehingga dapat dijadikan salah satu sumber informasi terapi untuk membantu klinisi dalam mengambil kebijakan mengenai target INR yaitu 1,5-2 pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.

METODE

Jenis penelitian adalah prospektif dengan rancangan penelitian yaitu *cross sectional study*. Pengumpulan data dilakukan secara prospektif dan *observational* pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi di bangsal rawat inap dan unit stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Analisis data dilakukan secara deskriptif dan korelatif melalui grafik yang menggambarkan hubungan dari durasi warfarin terhadap INR (*International Normalized Ratio*) dari tiap pasien dan didukung oleh penjelasan dosis, komorbiditas dan terapi lain yang digunakan pasien selama mendapat perawatan di rumah sakit. Selain itu, dilakukan juga analisa statistik *multiple regression linear* untuk mengetahui bagaimana hubungan dosis dan durasi penggunaan warfarin terhadap target INR (*International Normalized Ratio*) 1,5-2,0 pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subyek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

Hasil penelitian diperoleh 24 kasus dari 20 pasien laki-laki dan 13 pasien perempuan yang mana perbandingan jenis kelamin laki-laki 60,61% dan perempuan 39,39%.

Berdasarkan Umur

Pasien dikelompokkan berdasarkan umur dengan rentang umur 45-59 tahun, 60-74 tahun, dan 75-90 tahun. Pengelompokkan umur dilakukan untuk mengetahui dosis dan durasi penggunaan warfarin pada rentang umur tersebut. Dari data, diperoleh hasil bahwa jumlah kasus yang diperoleh paling tinggi pada usia 65-74 tahun dengan persentase 42,42%, dosis 2 mg dan durasi untuk mencapai target INR (*International Normalized Ratio*) kurang dari 10 hari.

Berdasarkan Komorbiditas

Pasien dikelompokkan berdasarkan komorbiditas atau penyakit penyerta yang diderita pasien dan diperoleh hasil bahwa jumlah komorbiditas paling tinggi adalah hipertensi penyakit hipertensi (69,7%), kemudian diikuti oleh diabetes mellitus (48,5%), dislipidemia (33,33%), *Hypertensive Heart disease*

atau HHD (21,2%), insufisiensi renal (15,2%) dan *Congestive Heart Failure* atau CHF (15,2%).

Profil Penggunaan Dosis dan Durasi Warfarin terhadap INR

Berdasarkan hasil penelitian yang digambarkan dalam bentuk grafik dapat diperoleh bahwa durasi paling lama penggunaan warfarin adalah 19 hari dengan dosis awal 1mg dan kemudian ditingkatkan menjadi 2 mg sedangkan untuk durasi paling singkat penggunaan warfarin adalah 5 hari dengan dosis 1 atau 2 mg. Rata-rata penggunaan warfarin selama di rumah sakit 7-10 hari dengan rentang INR (*International Normalized Ratio*) yang dicapai 1,27-2,26 .

Analisa Korelasi Dosis dan Durasi Warfarin terhadap INR

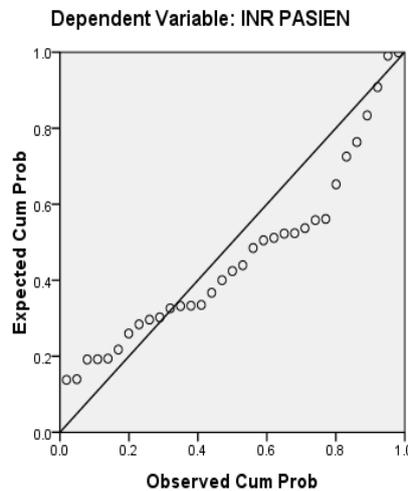
Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna atau signifikan antara dosis dan durasi penggunaan warfarin terhadap INR pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi yang mana korelasi durasi warfarin terhadap INR (*International Normalized Ratio*) lebih besar bila dibandingkan dengan korelasi dosis warfarin terhadap INR (*International Normalized Ratio*). Hal ini dipengaruhi oleh durasi warfarin yang lebih bervariasi bila dibandingkan dosis yang terdiri dari kelompok dosis 1 mg dan 2 mg, sehingga

hubungan yang bermakna ditunjukkan pada durasi warfarin terhadap INR (*International Normalized Ratio*) pasien.

Diskusi

Warfarin merupakan salah satu antikoagulan oral yang digunakan pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi. Warfarin mempunyai indeks terapi yang sempit. Efektivitas warfarin dapat dilihat berdasarkan INR (*International Normalized Ratio*) pasien, dimana target INR 1,5-2. Pada penelitian ini melakukan uji korelasi mengenai hubungan dosis dan durasi warfarin terhadap INR (*International Normalized Ratio*) pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini adalah terdapat hubungan linear yang bermakna atau signifikan ($P < 0,05$) antara dosis dan durasi warfarin terhadap INR (*International Normalized Ratio*), dimana korelasi yang lebih kuat adalah antara durasi warfarin dan INR (*International Normalized Ratio*) pasien. Rata-rata dosis warfarin yang digunakan adalah 2 mg dengan durasi penggunaan 7-10 hari atau kurang dari 10 hari dan rentang INR (*International Normalized Ratio*) 1,27-2,26, sehingga nantinya dapat membantu klinisi dalam membuat keputusan mengenai dosis warfarin, durasi warfarin dan target INR yang tepat pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi di Indonesia.

Normal P-P Plot of Regression Standardized Residual



KESIMPULAN

Dosis dan durasi penggunaan warfarin mempunyai hubungan yang bermakna atau signifikan terhadap INR (*International Normalized Ratio*) dengan tingkat signifikansi 0,05 ($P < 0,05$) pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi. Hubungan atau korelasi yang lebih kuat adalah hubungan antara durasi warfarin

terhadap target INR (*International Normalized Ratio*) 1,5-2,0 yaitu 0,303. Faktor-faktor yang mempengaruhi hubungan dosis dan durasi warfarin terhadap target INR (*International Normalized Ratio*) 1,5-2,0 adalah usia, komorbiditas dan terapi lain yang digunakan selama pasien dirawat di rumah sakit.

DAFTAR PUSTAKA

- American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC). 2006. *Warfarin Dosing Guideline*. Department of Surgical Education, Orlando Regional Medical Center. USA.
- Srivastava, Ajay et al., Michael Hudson., Scott Kaatz., 2008. *Examining Warfarin Underutilization Rates in Patients with Atrial Fibrillation : Detailed Chart Review Essential to Capture Contraindications to Warfarin Therapy*. Department of Internal Medicine. USA.
- Australian Family Physician Vol. 34 No. 9., September 2005. *Automatic Drug Use Audit in Primary Care*. University of Queensland. Australia.
- Bravata, Dawn., Karen Rosenbeck., Lawrence M. Brass., 2004. *The Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation*. Department of Neurology, Connecticut Healthcare System, Campbell Avenue, USA.
- Gofir, A. 2009. *Manajemen Stroke*. Evidence Based Medicine. Pustaka Cendekia Press : Yogyakarta.
- Ikawati, Z. 2011. *Farmakoterapi Penyakit Sistem Saraf Pusat*. Bursa Ilmu : Yogyakarta.