

## PERBANDINGAN RESPON AWAL PEMBERIAN WARFARIN PADA PASIEN OBESITAS DENGAN NON-OBESITAS

### COMPARISON OF INITIAL WARFARIN RESPONSE IN OBESE AND NON OBESE PATIENTS

Dian Oktianti <sup>1)</sup>, I Dewa Putu Pramantara <sup>2)</sup>, Djoko Wahyono <sup>3)</sup>

1) Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

2) Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

3) Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

#### ABSTRAK

Pendosisan dan respon terapi warfarin bervariasi antara setiap pasien tergantung dari umur, tingkat keparahan penyakit, status nutrisi, berat badan, pengobatan lain, dan ada tidaknya polimorfisme genetik dari *CYP2C9* atau *VKORC<sub>1</sub>*. Sesuai atau tidaknya dosis warfarin dapat dilihat dari pemeriksaan nilai *international normalized ratio* (INR). Penelitian bertujuan untuk membandingkan respon awal pemberian warfarin pada pasien obesitas dan non obesitas. Penelitian ini adalah penelitian retrospektif yang bersifat deskriptif dan observasional. Subyek penelitian adalah pasien rawat jalan yang menerima terapi warfarin pertama kali di RSUP dr Sardjito Yogyakarta disertai dengan pemeriksaan nilai INR. Analisis nonparametrik dengan uji Kaplan-Meier dilakukan untuk melihat lama hari yang diperlukan untuk mencapai target nilai INR. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 92 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, terdapat pasien obesitas sebanyak 44 orang dan pasien nonobesitas sebanyak 48 orang. Berdasarkan uji Kaplan-Meier diperoleh median dari waktu untuk mencapai target nilai INR pada kelompok obesitas adalah 56 hari dan untuk kelompok nonobesitas adalah 57 hari tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok pasien dengan berat badan normal dan kelompok pasien obesitas untuk mencapai target nilai INR.

**Kata kunci:** warfarin, respon awal, obesitas, nilai INR

#### ABSTRACT

There are variability in warfarin dose and therapeutic response among the patients depend on age, influence of another disease, nutritional status, weight, concomitant medicine, and influence of genetic polymorphism of the *CYP2C9* or *VKORC<sub>1</sub>*. Optimal dose warfarin can be determined with international normalized ratio (INR). This study aimed to compare initial warfarin response between obese and non obese patient. This was a descriptive and observational retrospective research. The research subjects were outpatients who received warfarin therapy for the first time at dr Sardjito Yogyakarta hospital from 2012 to 2013 as well as having their INR values inspected. Non-parametric analysis with a Kaplan-Meier test was conducted to determine how many days were needed to reach the targeted INR value. The results showed from 92 patients, which fulfilled the inclusion criteria, there were 44 obese patients and 48 non-obese patients. Based on the Kaplan-Meier test, a median time was obtained to reach the targeted INR value for the obese group was 56 days and for the non-obese group was 57 days there was no significant difference between the non-obese patient group and the obese patient group to achieve the targeted INR value.

**Keywords:** warfarin, initial response, obesity, INR value

#### PENDAHULUAN

Warfarin adalah antikoagulan oral yang paling banyak digunakan di dunia. Penggunaan warfarin biasanya untuk mencegah kejadian *thromboembolic* yang disebabkan karena atrial fibrilasi, *prosthetic heart valves*, atau adanya riwayat *vascular thrombosis* yang pernah dialami oleh pasien (Anderson *et al.*, 2007). Pendosisan warfarin sangat bervariasi pada setiap pasien dan respon terapi tergantung dari umur, tingkat keparahan penyakit, status nutrisi, berat badan, pengobatan yang lain, dan ada tidaknya polimorfisme genetik baik itu *CYP2C9* atau *VKORC<sub>1</sub>* (Schwarz *et al.*, 2008). Sesuai atau tidaknya dosis warfarin

dapat dilihat dari pemeriksaan nilai *International Normalized Ratio* (INR).

Kejadian *venous thromboembolism*, *ischaemic heart disease* serta semua masalah kesehatan, berhubungan dengan peningkatan BMI (*body mass index*) hal ini disebabkan semakin banyak orang yang mengalami obesitas (Anderson dan Spencer, 2003; Kopelman, 2000). Akibatnya semakin banyak pasien dengan penyakit tersebut yang disertai obesitas akan menerima pengobatan dengan antikoagulan (Patel *et al.*, 2011). Di Indonesia, angka kejadian obesitas mengalami peningkatan, hal ini dapat dilihat pada hasil Riset Dasar Kesehatan (Riskesdas) yang dilaksanakan pada tahun 2010. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui waktu yang diperlukan untuk mencapai nilai INR sesuai target pada pasien obesitas dan non obesitas yang menerima terapi warfarin di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta.

Korespondensi:

Dian Oktianti, S. Farm. Apt

STIKES Ngudi Waluyo

Jl. Gedong Songo, Mijen, Ungaran, Kab. Semarang

Email : di4n.oktianti@gmail.com

## METODE

### Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah pasien rawat jalan yang menerima warfarin untuk pertama kali di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta pada 2012 - 2013. dengan disertai rekam medis yang lengkap dan disertai pemeriksaan nilai INR dan kategori Indeks Massa Tubuh (IMT) normal  $> 18,4 - 22,9$  kategori obesitas  $> 25$ .

Kriteria eksklusi adalah pasien anak-anak, wanita hamil, pasien dengan gangguan hati, dan pasien yang menerima terapi bersama dengan amiodaron, flukonazol, metronidazol, karbamazepin, cotrimoksazol, rifampisin serta fenobarbital.

Penelitian ini adalah penelitian observasional yang bersifat deskriptif dan analitis. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dengan melihat rekam medis pasien yang menerima warfarin. Metode sampling yang digunakan berupa *purposive sampling*. Perhitungan besar sampel sesuai dengan perkiraan besar sampel oleh Dahlan (2008) yaitu besar sampel dari penelitian analitik dengan variabel numerik tidak berpasangan, maka diperoleh jumlah sampel untuk tiap kelompok adalah 39 pasien.

### Cara Pengumpulan Data

Penelitian dilaksanakan setelah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, dan dilakukan setiap hari selama waktu penelitian dengan beberapa tahapan yaitu mencari dan menetapkan subyek penelitian berdasarkan kriteria inklusi, mencatat identitas subjek penelitian dan mereview status kesehatannya, membuat ringkasan data subyek penelitian meliputi diagnosa, berat badan pasien, dosis obat yang digunakan, penyesuaian dosis, dan nilai INR.

### Analisa Hasil

Pengolahan dan analisis data dilakukan dengan tahapan pemeriksaan kebenaran dan kelengkapan data, pemberian kode, tabulasi, dan perhitungan. Hasil perhitungan dan data yang diperoleh disajikan dalam bentuk Tabel dan diagram. Untuk melihat karakteristik dasar dari data tersebut maka dilakukan analisa deskriptif. Untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan dalam mencapai nilai INR sesuai dengan target terapi dianalisa menggunakan metode non parametrik Kaplan-Meier.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik dasar subjek

Penelitian menggunakan metode pengambilan data secara retrospektif dengan melihat data rekam medis pasien. Catatan medis yang memenuhi kriteria inklusi adalah 92 buah catatan medis. Dari catatan medis yang tersedia, jumlah pasien dengan IMT kategori normal berjumlah 48 orang sedangkan pasien yang memiliki IMT kategori obesitas berjumlah 44 orang. Indikasi pemakaian warfarin sebagai antikoagulan paling banyak digunakan dalam terapi *congestive heart failure*, urutan selanjutnya adalah untuk terapi pada pasien yang mengalami *mitral stenosis*.

Berdasarkan catatan medis, pasien selain menerima warfarin juga mendapatkan obat lain. Obat yang paling banyak digunakan bersama-sama dengan warfarin adalah furosemid. Furosemid merupakan obat diuretik dengan klasifikasi interaksi IV (*highly improbable*) yang artinya hanya kemungkinan kecil saja akan mempengaruhi efek klinis Holbrook *et al.*, (2005) Obat lain yang paling banyak digunakan bersama dengan warfarin adalah bisoprolol, akan tetapi bisoprolol tidak memiliki interaksi tertentu dengan warfarin. Analisis statistika karakteristik dasar subyek penelitian, pada kategori usia terdapat perbedaan bermakna antara kelompok berat badan normal dan obesitas dengan nilai  $p=0,044$  ( $p < 0,05$ ) (Tabel I).

### Perbandingan Respon Awal Pemberian Warfarin pada Pasien Obesitas dan Non-Obesitas

Pasien yang memiliki berat normal secara keseluruhan berjumlah 48 orang dengan 42 pasien yang dapat mencapai target nilai INR sedangkan 6 pasien tidak dapat mencapai target terapi. Pasien dengan berat badan normal dikelompokkan menjadi tiga kategori usia yaitu usia  $< 50$  tahun, 50-65 tahun, dan usia  $> 65$  tahun. Pengelompokkan ini sesuai dengan panduan yang dikeluarkan oleh *The Pharmacy and Therapeutic Committee* (2008) bahwa pasien yang menerima warfarin dapat dikelompokkan berdasarkan sensitifitas terhadap warfarin dan hal ini tergantung pada usia masing-masing pasien. Pada kelompok pasien dengan berat badan normal yang masuk dalam usia  $< 50$  tahun

berjumlah 12 orang, dan yang masuk dalam usia 50-65 tahun dan > 65 tahun masing-masing berjumlah 15 orang.

Kelompok pasien dengan berat badan obesitas berjumlah 44 orang, dengan 41 pasien dapat mencapai target nilai INR dan 3 pasien tidak dapat mencapai target nilai INR. Pasien kelompok obesitas yang masuk dalam kelompok usia < 50 tahun berjumlah 10 orang, usia 50-65 tahun 24 orang dan usia > 65 tahun 7 orang.

Berdasarkan data pasien yang dapat mencapai target nilai INR pada kedua kelompok, maka dapat diketahui rata-rata dosis awal warfarin pada kedua kelompok. Semakin bertambahnya usia, maka dosis awal pemakaian warfarin akan mengalami penurunan (Tabel II). Hal ini disebabkan pada pasien dengan usia lanjut, kemungkinan akan terjadi penghambatan sintesis faktor pembekuan darah yang tergantung pada vitamin K yang lebih tinggi. Selain itu absorpsi warfarin menjadi lebih cepat, akan tetapi efeknya akan tertunda selama 24-36 jam sehingga dikhawatirkan akan terjadi perdarahan (Gedge *et al.*, 2000).

Uji non parametrik Kruskal Wallis membandingkan dosis awal antara kelompok berat badan normal dan obesitas diperoleh nilai  $p=0,362$  ( $p>0,05$ ) sehingga tidak ada perbedaan yang bermakna antara dosis awal pada kelompok berat badan normal dan obesitas berdasarkan pada tingkatan usia.

Berdasarkan rata-rata dosis harian warfarin maka antara kelompok pasien dengan berat badan normal dan obesitas terdapat pendosisan yang hampir sama yang dapat dilihat pada Tabel III. Uji statistika diperoleh nilai  $p=0,218$  ( $p>0,05$ ) sehingga dosis harian warfarin pada kedua kelompok usia tidak memiliki perbedaan yang bermakna.

Untuk melihat perbedaan yang terjadi pada kelompok pasien dengan berat badan normal dan pasien obesitas pada lama hari yang diperlukan untuk mencapai target nilai INR dilakukan uji statistika dan diperoleh nilai  $p=0,962$  ( $p>0,05$ ) yang artinya tidak ada perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok untuk dapat mencapai target nilai INR (Tabel IV).

*Survival analysis* dimaksudkan untuk mengetahui nilai tengah dari lama hari (*median*

*time in days*) untuk mencapai target nilai INR. *Median time* adalah waktu dimana 50% pasien mencapai target terapi seperti yang diharapkan. Pada penelitian ini target terapi yang diharapkan adalah tercapainya target nilai INR pada kisaran 2-3. Oleh karena itu, uji yang dilakukan adalah menggunakan metode *Kaplan-Meier*. Gambar 1 menunjukkan hasil kurva *Kaplan-Meier* yang menggambarkan *median time* pencapaian target nilai INR. Berdasarkan analisis *Kaplan-Meier*, *Median time* (dalam hari) yang dibutuhkan untuk mencapai target nilai INR antara pasien obesitas dan pasien dengan berat badan normal secara statistik tidak berbeda bermakna. Hal ini dapat dilihat dari nilai  $p = 0,316$  ( $p > 0,05$ ).

*Median time* yang diperlukan pada kelompok pasien obesitas dalam mencapai target INR adalah 56 hari dan untuk pasien dengan berat badan normal adalah 57 hari. *Median time* pada kelompok obesitas lebih cepat dibandingkan pada kelompok dengan berat badan normal. Pencapaian *median time* yang hampir sama antara kelompok obesitas dan berat badan normal pada penelitian ini berbeda dengan penelitian yang sudah pernah dilakukan oleh Wallace *et al.* (2013). Pada penelitian Wallace *et al.* (2013) diperoleh hasil nilai *median time* yang berbeda bermakna antara pasien obesitas dan pasien dengan berat badan normal. Pasien dengan berat badan normal lebih cepat dalam mencapai *median time* dibandingkan dengan pasien obesitas, dengan dosis rata-rata harian adalah 6,66 mg pada pasien dengan obesitas dan 5,6 mg pada pasien dengan berat badan normal. Hasil dari penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Wallace *et al.*, (2013) karena adanya perbedaan karakteristik subyek.

Pencapaian target terapi warfarin dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain faktor genetik, perbedaan dalam farmakogenetik menyebabkan berbagai macam variasi respon individu terhadap terapi warfarin (Wadelius, 2009); faktor asupan nutrisi, menurut Advisory Committee (2010) efek warfarin dapat dihambat oleh makanan yang banyak mengandung vitamin K; ketaatan pasien dalam minum obat, berdasarkan penelitian oleh (Kimmel *et al.*, 2007). Warfarin adalah salah satu obat yang mengalami banyak interaksi dengan obat, makanan, dan

Tabel I. Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik	Keterangan	Normal	Obesitas	Nilai p
		n = 48 n (%)	n = 44 n (%)	
Usia (tahun)	< 50	13 (27)	11 (25)	0,044
	50 – 65	15 (31)	24 (55)	
	> 65	20 (42)	9 (20)	
Jenis kelamin	Perempuan	25 (52)	21 (50)	0,844
	Laki-laki	23 (48)	21 (50)	
Indikasi pemakaian warfarin	<i>Deep Veinn Thrombosis</i>	4 (8)	7 (16)	
	Atrial Fibrilasi	8 (17)	5 (11)	
	<i>Ischaemic Heart Disease</i>	2 (4)	4 (9)	
	<i>Mitral Stenosis</i>	6 (13)	8 (18)	
	<i>Congestive Heart Failure</i>	28 (58)	20 (46)	
Obat lain yang dipakai bersamaan	Furosemid	33	29	
	Bisoprolol	15	13	
	Digoksin	15	11	
	Spirolakton	14	12	
	Simvastatin	10	15	
	Valsartan	9	16	
	Captopril	12	7	
	Aspilet (Aspirin)	5	10	
	KCl	3	7	
	Carvedilol	2	7	
	Amlodipin	2	4	
	Clopidogrel	3	2	
	ISDN	1	4	
	Rata-rata ± SD	Dosis awal warfarin	1,99 ± 0,77 mg	
Dosis harian		2,25 ± 0,85 mg	2,49 ± 0,80 mg	0,535
Lama hari tercapainya INR		69 hari	60 hari	0,276

Tabel II. Rata-rata Dosis Awal Warfarin berdasarkan pada Penggolongan Usia Pasien

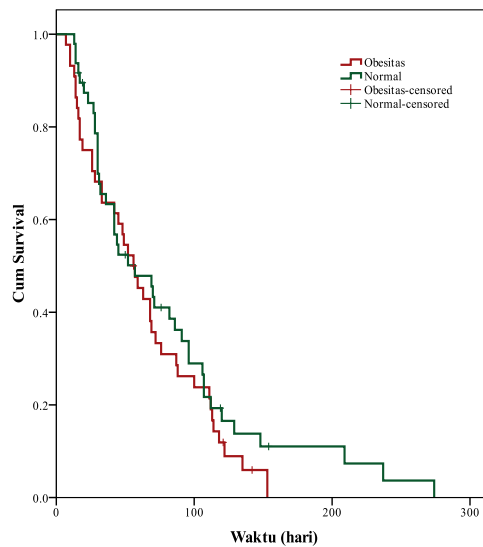
Usia (tahun)	Kelompok		Nilai p
	Normal	Obesitas	
< 50	2,29 ± 1,16 mg	2,00 ± 0,47 mg	0,362
50 – 65	2,09 ± 0,64 mg	2,04 ± 0,33 mg	
> 65	1,71 ± 0,49 mg	1,86 ± 0,38 mg	
Jumlah pasien	42	41	

Tabel III. Rata-rata Dosis Harian Warfarin berdasarkan pada Penggolongan Usia Pasien

Usia (tahun)	Kelompok		p
	Normal	Obesitas	
< 50 tahun	2,65 ± 1,06 mg	2,98 ± 1,33 mg	0,218
50-65 tahun	2,31 ± 0,69 mg	2,35 ± 0,60 mg	
> 65	2,20 ± 0,56 mg	2,24 ± 0,40 mg	
Jumlah pasien	42	41	

Tabel IV. Rata-rata lama hari untuk mencapai target nilai INR 2,00-3,00

Usia (tahun)	Kelompok		p
	Normal	Obesitas	
< 50	53 hari	73 hari	0,962
50 – 65	80 hari	52 hari	
> 65	74 hari	57 hari	
P	0.466	0.176	



Gambar 1. Grafik perbandingan lama waktu yang dibutuhkan untuk mencapai target nilai INR

produk-produk herbal.

## KESIMPULAN

Median time untuk mencapai target nilai INR sesuai terapi pada kelompok obesitas adalah 56 hari dan untuk kelompok pasien dengan berat badan normal adalah 57 hari dengan nilai  $p=0,316$  dimana nilai  $p>0,05$  yang artinya tidak ada perbedaan bermakna lama hari antara kelompok pasien dengan berat badan normal dan kelompok pasien obesitas untuk mencapai target nilai INR.

## DAFTAR PUSTAKA

- Advisory Committee, 2010, *Guideline and Protocols: Warfarin Therapy Management*, [http://www.bcguidelines.ca/pdf/warfarin\\_management.pdf](http://www.bcguidelines.ca/pdf/warfarin_management.pdf), diakses 5 Januari 2013.
- Anderson, F.A., dan Spencer, F.A., 2003, Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*, **107**(23): 9 - 16.
- Anderson, J.L., Horne, B.D., Stevens, S.M., Grove, A.S., Barton, S., Nicholas, Z.P., et al., 2007, Randomized Trial of Genotype-Guide, Versus Standard Warfarin Dosing in Patients Initiating Oral Anticoagulation.

*Circulation*, **116**(22): 2563–2570.

- Dahlan, M.S., 2008, *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*, 3<sup>rd</sup> Ed, Penerbit Salemba, Jakarta.
- Gedge, J., Orme, S., Hampton, K.K., Channer, K.S., Hendra, T.J., 2000, A Comparison of a Low-Dose Warfarin Induction Regimen with the Modified Fennerty Regimen in Elderly Inpatients, *Age and ageing*, **29**(1): 31–34.
- Holbrook, A.M., Pereira, J.A., Labiris, R., McDonald, H., Douketis, J.D., Crowther, M., et al., 2005, Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Archives of internal medicine*, **165**(10): 1095–1106.
- Kimmel, S.E., Chen, Z., Price, M., Parker, C.S., Metlay, J.P., Christie, J.D., et al., 2007, The Influence of Patient Adherence on Anticoagulation Control with Warfarin: Results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study, *Archives of Internal Medicine*, **167**(3): 229–235.
- Kopelman, P.G., 2000, Obesity as a Medical Problem, *Nature*, **404**(6778): 635–643.
- Schwarz, U., I., Ritchie, M., D., Bradford, Y., Li,

- C., Dudek, S., M., Frye-Andersen, A., *et al.*, 2008, Genetic Determinants of Response to Warfarin During Initial Anticoagulation, *The New England Journal of Medicine*, **358**(10): 999–1008.
- The Pharmacy and Therapeutic Committee, 2008, *Anticoagulant Management Program and Guidelines*. [http://studywithgammakappa.yolasite.com/resources/Guidelines\\_anticoagulation.pdf](http://studywithgammakappa.yolasite.com/resources/Guidelines_anticoagulation.pdf), diakses 5 Januari 2013.
- Thompson, D., Brown, J., B., Nichols, G., A., Elmer, P., J., Oster, G., 2001, Body Mass Index and Future Healthcare Costs: a Retrospective Cohort Study, *Obesity Research*, **9**(2): 210–218.
- Wadelius, M., 2009, Point: Use of Pharmacogenetics in Guiding Treatment with Warfarin, *Clinical Chemistry*, **55**(4): 709–711.
- 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**(1): 96–101.