

## Profil Klinis Pasien Pengguna Warfarin Pada Poli Jantung RSUD dr. Soeselo Kabupaten Tegal

*Clinical Profiles of Patients Using Warfarin at The Heart Clinic of dr. Soeselo Regional Public Hospital, Tegal Regency*

Ismi Arsyi Aulia<sup>1</sup>, Fita Rahmawati<sup>2</sup>, I Dewa Putu Pramantara<sup>3</sup>, Erdiyansyah Zulyadaini<sup>4</sup>, Braghmandaru Adhi Bhaskara<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>3</sup> SMF Geriatri, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

<sup>4</sup> SMF Jantung dan Pembuluh Darah, RSUD dr Soeselo Kabupaten Tegal

Corresponding author: Fita Rahmawati; Email: rahmawati\_f@ugm.ac.id

Submitted: 23-12-2020

Revised: 19-01-2021

Accepted: 19-01-2021

### ABSTRAK

Warfarin merupakan antikoagulan oral yang biasa diresepkan untuk mencegah dan mengobati kejadian tromboemboli. Warfarin memiliki jendela terapi yang sempit, variabilitas luas dalam dosis-respons antar individu, dan sejumlah besar interaksi terhadap obat dan makanan. Penelitian ini bertujuan mengetahui profil klinis pasien pengguna warfarin pada Poli Jantung RSUD dr Soeselo Kabupaten Tegal. Penelitian ini merupakan penelitian *descriptive cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara prospektif menggunakan tehnik *consecutive sampling* pada bulan 15 Juni – 6 Agustus 2020 di Poli Jantung RSUD dr. Soeselo Kabupaten Tegal. Sejumlah 97 pasien memenuhi kriteria inklusi dalam penelitian ini. Profil klinis pasien yang menggunakan warfarin diperoleh melalui penelusuran rekam medik dan wawancara terstruktur. Analisis data dilakukan secara deskriptif. Hasil penelitian mendapatkan rerata usia pasien 53,5 tahun dengan usia paling banyak pada rentang 60-80 tahun (38%). Proporsi perempuan lebih banyak (70%) dengan mayoritas tingkat pendidikan pada level tingkat dasar (66%). Indikasi terbanyak penggunaan warfarin adalah Atrial Fibrilasi (91%) dengan durasi penggunaan warfarin paling banyak pada rentang waktu hingga 6 bulan (36%) diikuti penggunaan warfarin lebih dari 25 bulan (31%). Pada penelitian ini *International Normalized Ratio* (INR) yang mencapai rentang terapeutik hanya sebesar 11%, sedangkan efek samping obat terjadi pada 10% pengguna warfarin. Informasi gambaran profil penggunaan warfarin sangat diperlukan untuk menentukan strategi lebih lanjut dalam upaya meningkatkan luaran terapi pasien.

**Kata kunci:** warfarin; profil klinis; International Normalized Ratio

### ABSTRACT

Warfarin is an oral anticoagulant, commonly prescribed to prevent and treat thromboembolic events. Warfarin has a narrow therapeutic window, wide variability in dose-response between individuals, and a large number of drug-food interactions. This research aimed to determine the clinical profiles of patients using warfarin at the Heart Clinic of dr. Soeselo Regional Public Hospital, Tegal Regency. This is a descriptive cross-sectional research. The Data were collected prospectively using consecutive sampling technique from 15 June to 6 August 2020 at the Heart Clinic of dr. Soeselo Regional Public Hospital, Tegal Regency. A total of 97 patients met the inclusion criteria in this research. The clinical profiles of patients using warfarin were obtained through tracing medical records and structured interviews. The data analysis was carried out descriptively. The results showed that the mean age of the patients was 53.5 years with the most age ranging from 60 to 80 years (38%). The proportion of women was higher (70%) with the majority of their education level was at the primary level (66%). The most indication for the warfarin use was atrial fibrillation (91%) with the most duration of warfarin use in the range of up to 6 months (36%), followed by the warfarin use of more than 25 months (31%). In this research, the International Normalized Ratio (INR) which reached the therapeutic range was only 11%, while the drug side effects occurred in 10% of warfarin users. Information describing the profile of warfarin use is needed to determine further strategies in order to improve patients' therapy outcomes.

**Keywords:** warfarin; clinical profile; International Normalized Ratio

## PENDAHULUAN

Trombosis merupakan patologi umum yang mendasari penyakit jantung iskemik, stroke iskemik, dan tromboemboli vena. Penyakit ini bertanggung jawab atas 1 dari setiap 4 kematian di seluruh dunia, dan merupakan penyumbang signifikan terhadap beban penyakit dan kematian global (ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day, 2014). Penggunaan terapi antikoagulan oral dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan kondisi trombosis (Sonuga dkk., 2016).

Warfarin adalah antikoagulan oral yang paling sering diresepkan untuk mengendalikan dan mencegah gangguan tromboemboli (Cavallari dkk., 2011). Tujuannya untuk mempertahankan tingkat antikoagulasi yang mampu mencegah kejadian tromboemboli tanpa meningkatkan risiko komplikasi perdarahan (Tang dkk., 2003). Warfarin yang merupakan antagonis vitamin K memiliki jendela terapi yang sempit, variabilitas luas dalam dosis-respons antar individu, sejumlah besar interaksi terhadap obat dan makanan, serta membutuhkan pemantauan laboratorium yang ketat dengan penyesuaian dosis yang sering (Jacobs, 2008).

Jendela terapeutik warfarin sangat sempit yaitu sebesar 1-4 mg/L (Rowland dan Tozer, 2011). Sebuah penelitian menyebutkan bahwa warfarin terdaftar di antara sepuluh obat teratas penyebab jumlah terbesar dari efek samping serius yang menyebabkan seseorang masuk rumah sakit (Pirmohamed dkk., 2004a). Pemantauan keberhasilan terapi warfarin untuk setiap pasien diperlukan, dengan mengukur parameter waktu protrombin, dinyatakan oleh *International Normalized Ratio* (INR). Rentang terapi optimal atau target yang direkomendasikan untuk INR adalah 2-3 untuk sebagian besar indikasi penyakit dan 2.5-3.5 bagi mereka yang memiliki katup jantung prostetik (Hirsh dkk., 2001). Apabila INR melebihi angka 3.5 maka pasien mengalami INR supratherapeutik dan berisiko mengalami komplikasi perdarahan. Di sisi lain jika pasien mengalami INR subtherapeutik mungkin tidak melindungi pasien dari tromboemboli (Sonuga dkk., 2016).

Beberapa penelitian mengenai profil penggunaan warfarin di Indonesia telah dilakukan. Indikasi utama dalam penggunaan warfarin bervariasi dari Atrial Fibrilasi,

*Congestive Heart Failure*, dan *Rheumatic Heart Disease*. Penelitian tersebut mendapatkan adanya variasi mayoritas pasien pengguna warfarin dari sisi gender. Namun demikian pengguna warfarin sebagian besar berusia diatas 60 tahun serta mempunyai tingkat pendidikan pada tingkat dasar, dengan angka ketercapaian target INR yang rendah. (Pertiwi dkk., 2017; Furdianti dkk., 2014; Putriana dkk., 2017).

Penelitian terkait profil klinis penggunaan warfarin di Indonesia masih sedikit dibandingkan negara lain sehingga data yang ada masih terbatas. Informasi mengenai profil penggunaan warfarin diperlukan untuk menentukan strategi yang tepat untuk meningkatkan luaran terapi pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil klinis pasien pengguna warfarin di poli jantung RSUD dr. Soeselo Kabupaten Tegal.

## METODOLOGI

### Rancangan penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional*. Tempat penelitian adalah Poli Jantung RSUD dr. Soeselo Kabupaten Tegal. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro No.39/EC/KEPK/FK-UNDIP/IV/ 2020

### Subyek Penelitian

Pengambilan sampel dilakukan menggunakan tehnik *consecutive sampling*. Data diambil dari wawancara langsung dan rekam medik RSUD dr Soeselo Kabupaten Tegal pada 15 Juni – 6 Agustus 2020. Subyek penelitian adalah pasien poli jantung RSUD dr. Soeselo Kabupaten Tegal yang mendapat terapi warfarin yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi subyek penelitian meliputi pasien Poli Jantung yang mendapat warfarin, berusia  $\geq 18$  tahun, terdapat informasi nilai INR pada rekam medis, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani surat persetujuan untuk penelitian (*informed consent*). Penentuan jumlah sampel penelitian dilakukan menggunakan rumus:

$$n = \frac{\left(z_{\frac{\alpha}{2}}\right)^2 p(1-p) N}{d^2(N-1) + \left(z_{\frac{\alpha}{2}}\right)^2 p(1-p)}$$

Keterangan : n = jumlah sampel; N = jumlah populasi (130); d = sampling error (5%); P =

**Tabel II. Karakteristik pasien yang mendapat warfarin di poli jantung RSUD dr. Soeselo Slawi Kabupaten Tegal**

Karakteristik	Jumlah responden (n=97)	%
<b>Usia</b>		
18-40 tahun	8	8
41-50 tahun	31	32
51-59 tahun	21	22
60-80 tahun	37	38
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	29	30
Perempuan	68	70
<b>Pendidikan</b>		
Tidak tamat	8	8
Tingkat dasar	63	66
Tingkat menengah	15	15
Tingkat tinggi	11	11
<b>Pekerjaan</b>		
Bekerja	38	39
Tidak bekerja	59	61

prevalensi pasien yang mendapat warfarin (15%);  $Z \frac{\alpha}{2} = 1.96$  (Lemeshow dkk., 1990)

Berdasarkan rumus di atas maka jumlah minimal sampel penelitian ini sebanyak 24 orang. Pada penelitian ini jumlah sampel yang digunakan sebanyak 97 orang.

#### **Luaran Penelitian**

Profil klinis pasien yang menggunakan warfarin dalam penelitian ini meliputi karakteristik pasien serta profil penggunaan obat warfarin. Karakteristik pasien meliputi usia, jenis kelamin, pendidikan dan pekerjaan pasien. Informasi data mengenai karakteristik pasien diperoleh melalui penelusuran rekam medis. Sedangkan profil penggunaan obat warfarin pada penelitian ini meliputi indikasi utama penggunaan warfarin, komorbid pasien, dosis obat warfarin, durasi pemakaian obat warfarin, potensial interaksi obat, INR dan Efek Samping obat (ESO). Informasi mengenai profil penggunaan obat warfarin diperoleh dari penelusuran rekam medis serta wawancara terstruktur pada pasien untuk mengetahui informasi efek samping obat.

#### **Analisis Data**

Analisis data dilakukan secara deskriptif untuk menggambarkan profil klinis pasien yang menggunakan obat warfarin. Pasien dengan

interaksi obat didefinisikan sebagai pasien yang mendapatkan obat penyerta selain warfarin yang secara literatur berpotensi menimbulkan interaksi yang signifikan. Sedangkan efek samping obat ditentukan melalui wawancara kepada pasien berdasarkan referensi terkait efek samping dari penggunaan warfarin.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Karakteristik subjek penelitian**

Pada penelitian ini didapatkan 97 pasien yang mendapat warfarin di Poli Jantung memenuhi kriteria inklusi. Tabel I menunjukkan gambaran karakteristik pasien meliputi usia, jenis kelamin, pendidikan, dan pekerjaan. Sedangkan Tabel II menggambarkan profil penggunaan obat warfarin meliputi indikasi utama, komorbid pasien, total dosis perminggu, durasi terapi, potensial interaksi obat, INR, dan ESO.

Rerata usia pasien pengguna warfarin di RSUD dr. Soeselo Kabupaten Tegal periode 15 Juni - 6 Agustus 2020 adalah  $53.45 \pm 11.54$  tahun dimana jumlah pasien yang menggunakan warfarin lebih banyak pada rentang usia 60-80 tahun. Indikasi terapi warfarin yang paling umum adalah atrial fibrilasi. Atrial fibrilasi merupakan penyakit kardiovaskular yang insidennya berhubungan dengan bertambahnya

**Tabel II. Profil penggunaan obat warfarin di poli jantung RSUD dr. Soeselo Slawi Kabupaten Tegal**

Karakteristik	Jumlah responden (n=97)	%
<b>Indikasi warfarin</b>		
AF	88	91
LA thrombus	1	1
DVT	1	1
Post BCPS	1	1
Post DVR	2	2
Post MVR	3	3
ASD	1	1
<b>Komorbid</b>		
Tanpa komorbid	87	90
Hipertiroid	4	4
Diabetes Mellitus	4	4
<i>Chronic Kidney Disease</i>	1	1
Dispepsia	1	1
<b>Koterapi</b>		
Terdapat Interaksi Obat	14	14
Tanpa Interaksi Obat	83	86
<b>Durasi</b>		
1-6 bulan	35	36
7-12 bulan	15	15
13-24 bulan	17	18
>25 bulan	30	31
<b>Dosis Total Perminggu (mg)</b>		
10	1	1
14	90	93
17	4	4
21	1	1
35	1	1
<b>INR</b>		
Subterapeutik	83	86
Terapeutik	11	11
Supraterapeutik	3	3
<b>ESO</b>		
Pernah mengalami	10	10
Tidak pernah	87	90

Keterangan: AF: Atrial fibrilasi; LA thrombus: *Left Atrial Thrombus*; DVT: *Deep Vein Thrombosis*; Post BCPS: *Post Bidirectional Cavo Pulmonary Shunt*; Post DVR: *Post Double Valve Replacement*; Post MVR: *Post Mitral Valve Replacement*; ASD: *Atrial Septal Defect*

usia (Capodanno dan Angiolillo, 2010). Informasi ini menjadi penting karena usia lanjut sangat sensitif terhadap warfarin. Perubahan usia yang semakin tua mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat, adanya peresepan *multiple drug therapy* yang diterima, pengaruh kepatuhan dapat mempersulit manajemen terapi warfarin karena indeks terapeutik obat yang sempit (Klotz, 2009).

Profil jenis kelamin pasien di dominasi perempuan sebanyak 68 orang (70%) dibandingkan dengan laki-laki sebanyak 29 orang (30%). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Putri (2017), yang menerangkan bahwa jumlah pasien yang menggunakan warfarin lebih banyak ditemukan pada jenis kelamin perempuan (65%). Tetapi hasil yang berbeda ditunjukkan pada penelitian Pertiwi dkk., (2017) pasien laki-laki lebih banyak (52%)

dibanding dengan pasien perempuan. Penelitian Absher dkk., (2002) melaporkan bahwa jenis kelamin dapat menjadi penentu dosis warfarin. Wanita membutuhkan dosis yang lebih rendah daripada pria. Namun pada penelitian Sheikh-Taha dan Khoury (2014) meskipun dosis pada wanita lebih rendah daripada pria, namun tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik ( $p = 0.281$ ) dalam total dosis mingguan.

Profil tingkat pendidikan pada penelitian ini dibagi menjadi empat kelompok yaitu tidak tamat sekolah, tingkat dasar, tingkat menengah dan tingkat tinggi. Tingkat dasar terdiri dari SD dan SMP, tingkat menengah adalah SMA dan tingkat tinggi terdiri dari diploma dan sarjana. Pada Tabel I didapatkan bahwa mayoritas pasien memiliki tingkat pendidikan dasar 63 orang (66%). Data dalam penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Putri (2017), dimana pasien yang menggunakan warfarin paling banyak (66%) mempunyai pendidikan SD/ sederajat. Tingkat pendidikan memiliki peran penting dalam kesehatan. Tingkat pendidikan yang rendah akan menjadi penghalang terhadap kepatuhan pengobatan dan upaya untuk memperbaiki gaya hidup, serta untuk meningkatkan status kesehatan (Perk dkk., 2012).

Profil pekerjaan pada penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu bekerja dan tidak bekerja. Pada Tabel 1 didapatkan bahwa responden yang paling banyak adalah kelompok tidak bekerja yaitu 59 orang (61%) dari total 97 responden. Hasil yang sama ditunjukkan pada penelitian Putri (2017) bahwa pasien yang mendapat warfarin lebih banyak mempunyai status tidak bekerja sebesar 51%.

Pekerjaan menjadi salah satu penanda status sosial ekonomi. Status tidak bekerja telah dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Schultz dkk., 2018). Pada penelitian terbaru, status sosial ekonomi yang tinggi juga bisa meningkatkan kejadian penyakit kardiovaskular, akan tetapi hasil penelitian menunjukkan bahwa populasi tidak bekerja memberikan hasil yang lebih buruk. Pada orang yang tidak bekerja dikaitkan dengan prevalensi merokok, hipertensi dan hiperkolesterolemia yang lebih tinggi (Zagozdzon dkk., 2014). Indikasi terbanyak penggunaan warfarin pada penelitian ini adalah Atrial Fibrilasi (AF) sebanyak 88 orang (91%). Atrial fibrilasi adalah

salah satu jenis aritmia yang paling sering terjadi dan prevalensinya terus meningkat di dunia diperkirakan meningkat 2-3 kali) (Hindricks dkk., 2020)

Penggunaan warfarin pada AF berfungsi untuk mencegah komplikasi AF yaitu stroke iskemik (Kirchhof dkk., 2016). Penggunaan antikoagulan memberi manfaat lebih superior dibandingkan aspirin atau tanpa obat. Keunggulan ini terjadi pada hampir semua kelompok AF dengan perkecualian pada kelompok AF dengan risiko stroke yang sangat rendah. Pencegahan stroke oleh warfarin hanya efektif bila *Time-in-therapeutic range* (TTR) baik, yaitu  $>70\%$ . *Time-in-therapeutic range* adalah proporsi waktu ketika target INR tercapai dibandingkan keseluruhan lama waktu mengonsumsi warfarin. Oleh karena itu, upaya pengaturan dosis harus terus-menerus dilakukan untuk memperoleh nilai target INR. (PERKI, 2019).

Warfarin merupakan antagonis vitamin K yang bekerja dengan menghambat pembentukan faktor koagulasi tergantung vitamin K yaitu faktor II, VII, IX, X. Warfarin menghambat enzim vitamin K epoksid reduktase, sehingga vitamin K tereduksi tidak terbentuk, yang mana merupakan prekursor dari glutamil karboksilasi. Akibatnya faktor koagulasi II, VII, IX, X tidak aktif sehingga tidak akan terjadi pembekuan/penggumpalan darah (Schwarz dan Stein, 2006).

Pada penelitian ini sebanyak 87 pasien (90%) tidak memiliki komorbid. Sisanya sebanyak 10 pasien (10%) memiliki komorbid seperti hipertiroid sebanyak 4 orang (4%), komorbid Diabetes mellitus (DM) sebanyak 4 orang (4%), *chronic kidney disease* (CKD) 1 pasien (1%), dan dispepsia sebanyak 1 orang (1%).

Kondisi hipertiroid dapat mengubah efektivitas warfarin. Hipertiroidisme dikaitkan dengan peningkatan sensitivitas terhadap antikoagulan oral. Tiroksin meningkatkan afinitas warfarin terhadap reseptor, menyebabkan penurunan produksi faktor koagulasi (Walling, 2000). Penelitian Howard-Thompson dkk (2014) menyebutkan hipertiroidisme menyebabkan peningkatan kepekaan terhadap efek antikoagulan warfarin. Hal ini dapat menyebabkan INR supratherapeutik dan kemungkinan perdarahan jika dosis warfarin tidak disesuaikan dengan hati-hati.

Pemantauan respons antikoagulasi terhadap warfarin sangat penting pada pasien dengan hipertiroidisme.

Diabetes merupakan salah satu faktor risiko yang kuat untuk stroke iskemik pada pasien AF. Angka kejadian untuk stroke iskemik meningkat 2x pada pria dan wanita diabetes dibandingkan dengan individu non-diabetes. Pada hiperglikemia albumin yang terglukasi akan lebih banyak daripada albumin murni, sehingga afinitas warfarin dengan albumin akan menurun. Penurunan afinitas ini menyebabkan kadar warfarin bebas meningkat, hal ini mengakibatkan kontrol INR yang buruk. Kemanjuran dan keamanan warfarin sangat bergantung pada waktu dalam kisaran TTR dari INR. Penurunan 10% TTR dikaitkan dengan sekitar 10% peningkatan stroke iskemik dan kejadian tromboemboli (Yamagishi, 2019).

Penggunaan warfarin pada pasien AF dengan penyakit ginjal kronis (CKD) dapat menimbulkan masalah karena peningkatan risiko perdarahan (Dahal dkk., 2016). Peningkatan risiko perdarahan dari warfarin dikarenakan waktu paruh warfarin lebih pendek dan ada fraksi warfarin tidak terikat yang lebih besar pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal (Ng dkk., 2013).

Koterapi yang dimaksud dalam penelitian ini adalah obat penyerta selain warfarin yang diperoleh pasien yang dapat mempengaruhi kerja dari warfarin (interaksi obat) berdasarkan referensi software Lexicomp. Informasi koterapi diperoleh melalui rekam medis pasien. Data tersebut dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu kelompok pasien yang memiliki interaksi obat dan kelompok pasien yang tidak memiliki interaksi obat. Kelompok pasien yang memiliki interaksi obat adalah pasien yang mendapatkan obat selain warfarin yang secara literatur berpotensi menimbulkan interaksi yang signifikan. Sedangkan kelompok pasien yang tidak memiliki interaksi adalah pasien yang mendapatkan obat selain warfarin tetapi secara literatur tidak menimbulkan interaksi obat yang signifikan. Pada Tabel 2 didapatkan sebagian besar pasien tidak terdapat interaksi obat 83 orang (86%) sedangkan pasien yang memiliki interaksi obat sebanyak 14 orang (14%).

Warfarin berinteraksi dengan banyak obat. Interaksi tersebut dapat terjadi secara farmakokinetik dan farmakodinamik. Mekanisme farmakokinetik pada interaksi

warfarin dengan obat sebagian besar melalui induksi enzim dan pendesakan ikatan protein. Mekanisme farmakodinamika pada interaksi warfarin yaitu sinergisme (terganggunya hemostasis, berkurangnya sintesis faktor koagulasi), antagonisme kompetitif (vitamin K), dan terganggunya kontrol fisiologis dari vitamin K (resistensi antikoagulan diturunkan) (Katzung dan Zehnder, 2012).

Salah satu obat yang berinteraksi dengan warfarin dalam penelitian ini adalah meloxicam. Dalam sebuah *systematic review* meloxicam secara konsisten dilaporkan mempunyai interaksi dengan warfarin, sehingga penggunaannya harus dihindari atau dipantau secara ketat (Holbrook, 2005). Interaksi warfarin dengan meloxicam terjadi secara farmakokinetik pada proses distribusi yaitu sebagian besar meloxicam akan menggantikan atau mendesak ikatan warfarin dengan protein, sehingga terjadi peningkatan kadar warfarin dalam serum, dengan meningkatnya kadar warfarin dalam serum maka akan semakin banyak warfarin bebas yang berikatan dengan reseptor, sehingga terjadi peningkatan efek warfarin. Jika efek warfarin meningkat maka potensi terjadi efek samping pendarahan juga akan meningkat (Choi dkk., 2010). Pada penelitian yang dilakukan oleh Choi dkk (2010) menunjukkan terjadinya peningkatan INR sebesar  $\geq 15,0\%$  pada 39,8% pasien setelah ditambahkan NSAID ke terapi warfarin.

Durasi penggunaan warfarin pada penelitian ini paling banyak pada rentang waktu 0-6 bulan sebanyak 35 pasien (36%) diikuti dengan rentang waktu  $>25$  bulan sebanyak 30 pasien (31%). Pasien yang menggunakan terapi warfarin jangka panjang akan sensitif terhadap fluktuasi kadar vitamin K dalam makanan. Peningkatan asupan vitamin K akan mengurangi respons antikoagulan. Pengurangan asupan vitamin K mempotensiasi efek warfarin pada pasien. Secara umum, asupan makanan yang mengandung vitamin K yang konsisten sangat dianjurkan. Pasien harus diberitahu tentang kemungkinan perubahan INR, khususnya dalam menggunakan suplemen makanan atau herbal, alkohol yang digunakan secara kronis (Ageno dkk., 2012).

Banyak penelitian telah dilakukan untuk menggambarkan tingkat ketidakpatuhan terhadap terapi antikoagulasi jangka panjang, terutama dengan antagonis vitamin K (Abdou dkk., 2016). Pemberian konseling tentang obat

antikoagulan akan membantu pasien memahami tujuan pengobatan dan resiko jika pasien tidak menggunakan obat dengan benar (Hawes, 2018). Pemahaman pasien yang meningkat akan meningkatkan kepatuhan pasien. Kepatuhan yang memadai, sebagaimana ditentukan oleh survei Morisky, secara signifikan dikaitkan dengan kontrol antikoagulasi (Davis dkk., 2005).

Penatalaksanaan jangka panjang merupakan tantangan bagi pasien yang mengalami perdarahan selama antikoagulasi warfarin namun memerlukan profilaksis tromboemboli (misalnya, pasien dengan katup jantung mekanis atau pasien berisiko tinggi dengan fibrilasi atrium). Jika perdarahan terjadi ketika INR berada di atas kisaran terapeutik, warfarin dapat dilanjutkan setelah perdarahan berhenti dan penyebabnya diperbaiki (Hirsh dkk., 2003).

Hasil yang diharapkan dari terapi antikoagulasi oral bergantung pada pencapaian dan pemeliharaan rentang terapeutik *International Normalized Ratio* (INR) yang optimal, dengan efek samping minimal seperti perdarahan dan trombosis (Al-Momany dkk., 2019). Pada penelitian ini diperoleh INR yang mencapai rentang terapeutik sebanyak 11 orang (11%), subterapeutik 83 orang (86%), dan supratherapeutik 3 orang (3%). Frekuensi pemeriksaan INR dapat mempengaruhi pencapaian target terapi INR. Penelitian Pertiwi dkk (2017) menunjukkan terdapat perbaikan hasil INR pada terapi warfarin oral yang diberikan kepada pasien yang dilakukan pemeriksaan INR secara teratur. Frekuensi pemeriksaan INR tiap satu bulan merupakan frekuensi terbaik dan terlihat memiliki perbedaan secara signifikan dibanding dengan kelompok yang tidak pernah diukur INR. Pada pasien rawat inap, pemantauan INR bisa dilakukan setiap hari sampai kisaran terapeutik tercapai dan dipertahankan setidaknya selama 2 hari berturut-turut. Pada pasien rawat jalan yang memulai terapi warfarin, pemantauan awal dilakukan beberapa hari sekali sampai respon dosis tetap telah tercapai. Ketika respon INR stabil, frekuensi pemeriksaan dapat dikurangi menjadi interval setiap 4 hingga 6 minggu (atau mungkin lebih lama pada pasien yang stabil). Jika penyesuaian dosis diperlukan, maka siklus pemantauan yang lebih sering harus diulangi sampai respons dosis yang stabil dapat dicapai kembali (Ageno dkk., 2012).

Ketercapaian INR dalam pengobatan warfarin dipengaruhi oleh beberapa hal seperti penggunaan obat secara bersamaan, kebiasaan merokok, penggunaan diet dan suplemen herbal. Penelitian Al-Momany dkk. (2019) menyimpulkan penggunaan obat secara bersamaan menjadi faktor utama penyebab terganggunya kontrol INR. Sebuah tinjauan metanalisis dari 13 studi menilai interaksi antara merokok dan warfarin melaporkan bahwa merokok berpotensi meningkatkan klirens warfarin, yang mengarah pada pengurangan efek warfarin. Senyawa yang berasal dari asap rokok akan diserap ke dalam tubuh, akibatnya hati membuat lebih banyak enzim untuk menghilangkan zat beracun termasuk warfarin, sehingga terjadi peningkatan kebutuhan warfarin bagi seseorang perokok. Penatalaksanaan warfarin juga bisa menjadi masalah pada pasien yang berhenti merokok. Mantan perokok harus diawasi dengan hati-hati setelah berhenti karena kebutuhan warfarin kemungkinan akan lebih rendah. (Nathisuwan dkk., 2011). Diet dan suplemen herbal juga bertanggung jawab terhadap kontrol INR. Asupan vitamin K diet yang tidak seimbang berdampak pada stabilitas terapeutik (Ageno dkk., 2012).

Efek samping dapat terjadi pada pasien yang mengkonsumsi obat. Profil efek samping obat (ESO) yang dimaksud dalam penelitian ini adalah efek samping yang terjadi setelah pasien menggunakan obat warfarin.. Pada penelitian ini ESO yang dialami oleh pasien adalah bercak-bercak merah dibawah kulit, terdapat darah dalam feses, gusi berdarah, dan mimisan. Pada Tabel 2 didapatkan 10 orang (10%) pernah mengalami ESO, sedangkan 87 orang (90%) tidak pernah mengalami ESO. Faktor terpenting yang mempengaruhi risiko perdarahan adalah intensitas terapi antikoagulan. Perdarahan dilaporkan meningkat tajam dengan kenaikan INR diatas 5.0. Faktor lain yang terkait dengan risiko perdarahan yang lebih tinggi termasuk usia lanjut > 65 tahun; adanya kondisi komorbiditas yang serius, seperti kanker, insufisiensi ginjal, penyakit hati, hipertensi yang tidak terkontrol, dan riwayat stroke, penyalahgunaan alkohol dan penggunaan obat secara bersamaan seperti golongan salisilat, NSAID, amiodaron, Phenylbutazone, Sulfinpyrazone, Metronidazole, Sulfamethoxazole, Cimetidine, Fluconazole, Fluvoxamine, Voriconazole. Jika

perdarahan terjadi ketika INR berada di atas kisaran terapeutik, warfarin dapat dilanjutkan setelah perdarahan berhenti dan penyebabnya diperbaiki (Ageno dkk., 2012).

### Kelemahan Penelitian

Penelitian ini memiliki kelemahan hanya menilai gambaran antikoagulasi pada satu periode waktu tertentu sehingga tidak dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif. Selain itu, penelitian ini tidak menghitung jumlah vitamin K, alkohol dan rokok yang dikonsumsi oleh pasien yang dapat berpengaruh pada luaran terapi pada pengobatan warfarin

### KESIMPULAN

Karakteristik pasien dengan terapi warfarin menunjukkan rerata usia 53,5 tahun dengan rentang usia 60-80 tahun sejumlah 38%. Proporsi perempuan lebih banyak (70%) dengan mayoritas tingkat pendidikan pada level tingkat dasar (66%). Indikasi terbanyak adalah Atrial Fibrilasi (91%) dengan durasi paling banyak hingga 6 bulan (36%). *International Normalized Ratio* (INR) yang mencapai rentang terapeutik hanya sebesar 11%, sedangkan efek samping obat terjadi pada 10% pengguna warfarin.

Identifikasi karakteristik pasien memberikan gambaran pentingnya peran farmasi melakukan konseling tentang penggunaan warfarin yang baik dan benar. Konseling warfarin akan membantu pasien memahami tujuan pengobatan, meningkatkan kepatuhan penggunaan obat dan menurunkan resiko timbulnya efek samping obat.

### UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Badan Pengembangan dan Pemberdayaan SDM Kesehatan Kemenkes RI atas bantuan dana yang mendukung penelitian.

### DAFTAR PUSTAKA

Abdou, J.K., Auyeung, V., Patel, J.P., dan Arya, R., 2016. Adherence to long-term anticoagulation treatment, what is known and what the future might hold. John Wiley & Sons Ltd. *British Journal of Haematology*, 2016, 174, 30-42.

Absher, R.K., Moore, M.E., dan Parker, M.H., 2002. Patient-Specific Factors Predictive

of Warfarin Dosage Requirements. *The Annals of Pharmacotherapy*, 6.

Ageno, W., Gallus, A.S., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E.M., dan Palareti, G., 2012. Oral Anticoagulant Therapy. *Chest*, **141**: e44S-e88S.

Al-Momany, N.H., Makahleh, Z.M., Al-Omari, N.A., Al-Sarayreh, H.A., dan Momani, R.O., 2019. Analysis of Factors That Interrupt With INR Control in the First Anticoagulation Clinic Monitoring Jordanian Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **25**: 107602961987025.

Capodanno, D. dan Angiolillo, D.J., 2010. Antithrombotic Therapy in the Elderly. *Journal of the American College of Cardiology*, **56**: 1683-1692.

Cavallari, L.H., Shin, J., dan Perera, M.A., 2011. Role of Pharmacogenomics in the Management of Traditional and Novel Oral Anticoagulants. *Pharmacotherapy*, **31**: 1192-1207.

Choi, K.H., Kim, A.J., Son, I.J., Kim, K.-H., Kim, K.-B., Ahn, H., dkk., 2010. Risk Factors of Drug Interaction between Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Practical Setting. *Journal of Korean Medical Science*, **25**: 337.

Dahal, K., Kunwar, S., Rijal, J., Schulman, P., dan Lee, J., 2016. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Chest*, **149**: 951-959.

Davis, N.J., Billett, H.H., Cohen, H.W., dan Arnsten, J.H., 2005. Impact of Adherence, Knowledge, and Quality of Life on Anticoagulation Control. *Annals of Pharmacotherapy*, **39**: 632-636.

Furdiyanti, N.H., Pramantara, I.D.P., dan Wahyono, D., 2014. Evaluasi Dosis Warfarin dan Hasil Terapinya pada Pasien Rawat Jalan. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, **4**: 5.

Hawes, E., 2018. Patient Education on Oral Anticoagulation. *Pharmacy*, **6**: 34.

Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J.J., Blomström-Lundqvist, C., dkk., 2020. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European*



- Heart Journal*, ehaa612.
- Hirsh, J., Fuster, V., Ansell, J., dan Halperin, J.L., 2003. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation*, **107**: 1692–1711.
- Holbrook, A.M., 2005. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Archives of Internal Medicine*, **165**: 1095.
- Howard-Thompson, A., Luckey, A., George, C., Choby, B.A., dan Self, T.H., 2014. Graves' Disease and Treatment Effects on Warfarin Anticoagulation. *Case Reports in Medicine*, **2014**: 1–6.
- ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day, 2014. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **12**: 1580–1590.
- Jacobs, L.G., 2008. Warfarin Pharmacology, Clinical Management, and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly. *Cardiology Clinics*, , Thromboembolic Disease and Antithrombotic Agents in the Elderly **26**: 157–167.
- Katzung, B.G. dan Zehnder, J.L., 2012. *Drugs Used In Disorders of Coagulation, Dalam Basic & Clinical Pharmacology*, 12th ed. McGraw-Hill Medical, New York.
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., dkk., 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **50**: e1–e88.
- Klotz, U., 2009. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*, **41**: 67–76.
- Lemeshow, S., Hosmer, D.W., Klar, J. and Lwanga, S.K. 1990. Adequacy of Sample Size in Health Studies. John Wiley & Sons, New York.
- Nathisuwan, S., Dilokthornsakul, P., Chaiyakunapruk, N., Morarai, T., Yodting, T., dan Piriyananusorn, N., 2011. Assessing Evidence of Interaction Between Smoking and Warfarin. *Chest*, **139**: 1130–1139.
- Ng, K.P., Edwards, N.C., Lip, G.Y.H., Townend, J.N., dan Ferro, C.J., 2013. Atrial Fibrillation in CKD: Balancing the Risks and Benefits of Anticoagulation. *American Journal of Kidney Diseases*, **62**: 615–632.
- Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A.K., Walley, T.J., dkk., 2004a. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ: British Medical Journal*, **329**: 15–19.
- Perk, J., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., Albus, C., dkk., 2012. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, **33**: 1635–1701.
- PERKI, P., 2019. Pedoman Tata Laksana Fibrilasi Atrium Non Valvular. *Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia*, 156.
- Pertiwi, D., Suwarso, E., dan Manik, P., 2017. Evaluasi Penggunaan Warfarin Oral Dengan Penentuan Frekuensi Pemeriksaan Dan Nilai International Normalized Ratio (INR) Pada Pasien Jantung Di Pusat Jantung Terpadu RSUP H. Adam Malik; *Universitas Sumatera Utara*.
- Putriana, N.A., Lestari, K., Barliana, M.I., dan Hartini, S., 2017. Effects of Pharmacist Counseling on Compliance and INR Score on Outpatients Receiving Warfarin at DR. Hasan Sadikin Bandung Hospital West Java, Indonesia. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **10**: 72.
- Rowland, M. dan Tozer, T.N., 2011. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications, 4th Ed*, 4th ed. Wolter Kluwer Health/Lipincott William & Wilkins, Philadelphia.
- Schultz, W.M., Kelli, H.M., Lisko, J.C., Varghese, T., Shen, J., Sandesara, P., dkk., 2018. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation*, **137**: 2166–2178.
- Schwarz, U.I. dan Stein, C.M., 2006. Genetic Determinants of Dose and Clinical Outcomes in Patients Receiving Oral

- Anticoagulants. *CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS*.
- Sheikh-Taha, M. dan Khoury, G., 2014. Effect of age and sex on warfarin dosing. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 103.
- Sonuga, B.O., Hellenberg, D.A., Cupido, C.S., dan Jaeger, C., 2016. Profile and anticoagulation outcomes of patients on warfarin therapy in an urban hospital in Cape Town, South Africa. *African Journal of Primary Health Care & Family Medicine*, **8** :
- Tang, E.O.Y., Lai, C.S., Lee, K.K., Wong, R.S., Cheng, G., dan Chan, T.Y., 2003. Relationship Between Patients' Warfarin Knowledge and Anticoagulation Control. *Annals of Pharmacotherapy*, **37**: 34–39.
- Walling, A.D., 2000. Concurrent Disease Alters Warfarin Effectiveness. *Am Fam Physician*, .
- Yamagishi, S., 2019. Concerns about clinical efficacy and safety of warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation. *Cardiovascular Diabetology*, **18**: 12, s12933-019-0818-0.
- Zagozdzon, P., Parszuto, J., Wrotkowska, M., dan Dydjow-Bendek, D., 2014. Effect of unemployment on cardiovascular risk factors and mental health. *Occupational Medicine*, **64**: 436–441.