

Perbandingan Dosis Warfarin terhadap Durasi Tercapainya Target INR pada Pasien CHF dengan Fibrilasi Atrial

(Comparison between Warfarin Dose and Duration of Achieving Target INR in CHF Patients with Atrial Fibrillation)

Tiara Tri Agustini^{1*}, Helmi Arifin¹, Akmal M. Hanif²

¹Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang

²Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang

Keywords:
Warfarin; INR; CHF;
AF.

Kata kunci:
Warfarin; INR;
CHF; AF.

ABSTRACT: A study of comparison between warfarin dose with achieving target INR in patients with CHF and atrial fibrillation at RSUP. DR. M. Djamil Padang has been investigated. This study analyzed using one-way ANOVA and if the result is significant then followed by post hoc test. Of the total 27 patients, all the patients suffering from CHF and 11 patients suffering from hypertension. There were 15 patients aged <60 years, 11 patients aged between 60-74 years, and 1 patient aged ≥75 years. The number male and female patients are 11 and 16 people. The mean duration of achieving the target INR at dose 2 mg, dose (2 mg and 4 mg) and dose 5 mg are 38.22, 29.33, and 6.56 days. There is a significant difference in the mean duration of achieving the target INR in the dose group. 5 mg dose had a mean duration of achieving the target INR which significantly different compared to the other doses.

ABSTRAK: Telah dilakukan penelitian mengenai perbandingan dosis warfarin terhadap durasi tercapainya target INR pada pasien CHF dengan fibrilasi atrial di RSUP DR. M. Djamil Padang. Penelitian ini dianalisis menggunakan metode anova satu arah yang jika bermakna dilanjutkan dengan uji post hoc. Dari total 27 pasien, seluruhnya menderita penyakit CHF dan 11 orang menderita hipertensi. Pasien dengan umur <60 tahun sebanyak 15 orang, 60-74 tahun sebanyak 11 orang, dan ≥75 tahun sebanyak 1 orang. Pasien berjenis kelamin laki-laki dan perempuan masing-masing berjumlah 11 dan 16 orang. Rata-rata durasi tercapainya target INR pada dosis 2 mg adalah 38,22 hari; dosis (2 mg dan 4 mg) adalah 29,33 hari; dan dosis 5 mg adalah 6,56 hari. Terdapat perbedaan rerata durasi tercapainya target INR secara bermakna pada kelompok dosis. Dosis 5 mg memiliki rerata durasi tercapainya target INR yang berbeda signifikan dibandingkan dengan dosis lainnya.

PENDAHULUAN

Atrial fibrillation (AF) merupakan faktor risiko dari kejadian tromboemboli dengan risiko *stroke* lima kali lipat lebih besar dibandingkan dengan irama sinus. Penggunaan antitrombotik antagonis vitamin K memiliki efektifitas yang

tinggi dalam menurunkan insiden *stroke* pada pasien yang berisiko tinggi dan terapi ini lebih unggul dibandingkan dengan terapi aspirin ataupun kombinasi aspirin dan clopidogrel, meskipun berhubungan dengan tingginya risiko perdarahan. Ini terlihat dari suatu guideline yang mengestimasi angka dari pencegahan *stroke*

*Corresponding Author: Tiara Tri Agustini (Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang)
email: tiaratri@gmail.com

Article History:
Received: 20 Mar 2015
Published: 1 May 2016

Accepted: 31 Mar 2015
Available online: 28 Aug 2016

naik hingga 5 % pertahun [1].

AF dikaitkan dengan kondisi kardiovaskular yang ditandai dengan faktor risiko kardiovaskular atau terdapat kerusakan pada jantung. Menurut New York Heart Association (NYHA) kelas II-IV, gejala gagal jantung ditemukan pada 30% pasien AF dan AF ditemukan pada pasien gagal jantung sampai dengan 30-40%, tergantung pada penyebab yang mendasari dan tingkat keparahan gagal jantung. Gagal jantung dapat menjadi konsekuensi dari AF (misalnya takikardiomiopati atau dekompensasi pada onset AF akut) dan penyebab aritmia karena meningkatnya tekanan atrium, disfungsi katup atau stimulasi neurohumoral kronis [2].

CHADS₂ score adalah suatu penilaian untuk memperkirakan risiko *stroke* pada pasien dengan fibrilasi atrial. Arti dari CHADS₂ score ini adalah: C:Recent Cardiac failure, H:Hypertension, A:Age 75+, D:Diabetes dan S:Prior Stroke or TIA. CHADS₂ score berdasarkan sistem poin, dimana untuk umur >75 tahun, riwayat hipertensi, diabetes dan gagal jantung masing-masing mendapatkan 1 poin dan untuk *stroke* atau TIA (*Transient Ischaemic Attack*) mendapatkan 2 poin [1].

Pada *guideline*, aspirin (75-325 mg) direkomendasikan pada pasien dengan risiko rendah yaitu CHADS₂ score 0. Pada pasien yang berisiko tinggi yaitu CHADS₂ score 2, hanya terapi antikoagulan oral (OAC) yang direkomendasikan. Pada pasien dengan risiko sedang yaitu CHADS₂ score 1 dapat digunakan aspirin atau OAC, tergantung dari individu pasien. Penelitian oleh David R. Altmann et al menunjukkan bahwa pemakaian antitrombotik pada pasien AF tidak sesuai dengan risiko tromboembolinya atau tidak sesuai CHADS₂ score [1].

Warfarin menunjukkan efektivitasnya sebagai indeks terapi sempit yang dapat menyebabkan terjadinya interaksi antara obat dengan obat dan obat dengan makanan. Ini harus dimonitor, namun

membutuhkan biaya dan merepotkan pasien. Tujuan dari memonitor adalah untuk memastikan nilai *International Normalised Ratio* (INR) telah terkontrol dalam range target terapi (2,0-3,0), jadi pengobatan menggunakan warfarin menunjukkan rasio antara manfaat dan risiko yang saling tawar-menawar [3].

Warfarin menunjukkan penurunan risiko *stroke* pada pasien dengan fibrilasi atrial hingga 62%. Peningkatan faktor risiko pendarahan dari penggunaan warfarin dipengaruhi oleh waktu dan durasi pemakaian dari warfarin [4]. *The Framingham Heart Study* menunjukkan risiko yang diakibatkan oleh *stroke* pada pasien dengan fibrilasi atrial meningkat dari 1,5% pada usia 50-59 tahun hingga 23,5% pada usia 80-89 tahun [5].

Pada penelitian tentang *Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm*, penelitian ini untuk mengetahui apakah warfarin (dengan target INR 2-3) atau aspirin (dengan dosis 325 mg per hari) adalah baik untuk pasien irama sinus. Hasil dari penelitian ini bahwa pengobatan antara warfarin dan aspirin tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan [6].

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dapat menjadi panduan untuk perkembangan terapi pasien CHF yang disertai dengan fibrilasi atrial di Indonesia. RSUP DR. M. Djamil Padang merupakan salah satu rumah sakit yang dapat dilakukannya monitoring terhadap pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adakah perbedaan antara kelompok dosis warfarin terhadap durasi tercapainya target INR 2,0-3,0 pada pasien CHF dengan fibrilasi atrial (CHADS₂ score 0-3).

METODE PENELITIAN

Pengumpulan data dilakukan secara prospektif dan observational pada pasien CHF dengan fibrilasi atrial pada rawat inap dan rawat jalan unit Jantung

dan Interne RSUP DR. M. Djamil Padang pada bulan Januari-Agustus 2014. Sampel penelitian adalah semua pasien yang didiagnosis oleh dokter menderita CHF dengan fibrilasi atrial (CHADS₂ score 0-3) yang mendapatkan terapi warfarin dan selama waktu penelitian target INR 2,0-3,0 pada pasien telah tercapai.

Variabel yang dilihat adalah durasi tercapainya target INR 2,0-3,0 dan karakteristik pasien yang meliputi usia, jenis kelamin, komorbiditas pasien, CHADS₂ score dan terapi CHF dengan fibrilasi atrial yang lain. Tahap pengolahan data meliputi : sampel dibagi dalam 3 kelompok dosis warfarin yaitu dosis 2 mg, dosis (2 mg dan 4 mg) dan dosis 5 mg; monitoring dosis warfarin dan durasi tercapainya target INR 2,0-3,0 serta terapi lain yang digunakan; monitoring nilai INR pasien pada saat masuk rumah sakit dan saat mendapatkan terapi warfarin hingga tercapainya target INR 2,0-3,0; berdasarkan faktor risiko terjadinya *stroke* pada pasien fibrilasi atrial, seluruh sampel dikategorikan menjadi 2, yaitu CHADS₂ score 0-1 dan CHADS₂ score 2-3 untuk melihat gambaran perbedaan antara CHADS₂ score 0-1 dan CHADS₂ score 2-3.

Perbandingan dosis warfarin terhadap durasi tercapainya target INR 2,0-3,0 dianalisis menggunakan metode analisis anova satu arah yang jika bermakna dilanjutkan dengan uji post hoc untuk melihat perbedaan durasi tercapainya target INR 2,0-3,0 pada tiap kelompok dosis warfarin. Analisa data anova satu arah digunakan untuk mengetahui hubungan variabel terhadap >2 kelompok sehingga dapat mengestimasi perbedaan rerata variabel antar kelompok. Uji post hoc digunakan untuk mengetahui kelompok mana yang mempunyai perbedaan bermakna. Pada penelitian ini, digunakan analisa data anova satu arah karena jenis uji hipotesisnya komparatif dan variabel yang dihubungkan berupa variabel numerik tidak berpasangan dengan jumlah kelompok >2 [7].

HASIL DAN DISKUSI

Manajemen terapi pasien AF bertujuan untuk pemulihan dan pemeliharaan irama sinus, mengontrol denyut jantung dan mencegah terjadinya tromboemboli. Kardioversi sering dilakukan secara elektif untuk mengembalikan irama sinus pada pasien dengan AF persisten [8].

Pasien AF membutuhkan profilaksis pengobatan dengan antiaritmia jika irama sinus harus dipertahankan. Pada pasien dengan AF tunggal, beta-bloker dapat dicoba pertama, tetapi flekainid, propafenone dan sotalol sangat efektif. Amiodarone dan dofetilide direkomendasikan sebagai terapi alternatif sedangkan quinidine, procainamide dan disopyramide tidak disukai kecuali amiodarone gagal atau kontraindikasi [8].

Pasien dengan CHF sangat rentan terhadap efek proaritmik ventrikel dari obat antiaritmia yang berhubungan dengan disfungsi miokard dan gangguan elektrolit. Pada penelitian CHF-STAT (*Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy*), amiodarone mengurangi kejadian AF lebih dari 4 tahun sampai 4% dari 8% dengan plasebo pada pasien dengan HF. Pada pasien yang memiliki AF, konversi irama sinus terjadi pada 31% dari 51 pasien yang menggunakan amiodarone sedangkan pada plasebo hanya 8%, dan ini dikaitkan dengan kelangsungan hidup secara signifikan lebih baik [8].

Memperkirakan risiko *stroke* pada pasien AF merupakan faktor penting dalam keputusan untuk memberikan terapi antikoagulasi. Dosis antikoagulan oral diatur sesuai dengan rasio waktu protrombin dengan rentang target INR 2,5-4,0 dan 2,0-3,0 [8]. Pada pasien AF nonvalvular yang memiliki salah satu atau lebih risiko tromboemboli yang berupa HF, fraksi ejeksi $\leq 0,35$ dan tirotoksikosis atau hipertensi, direkomendasikan menggunakan antikoagulan oral dengan target INR 2,0-3,0 [9].

Warfarin menghambat peranan enzim untuk siklus intrakonversi vitamin K di hati. Vitamin K merupakan kofaktor yang dibutuhkan untuk karboksilasi protein koagulasi tergantung vitamin K yaitu faktor protrombin (II), VII, IX, X dan antikoagulan endogen protein C dan S. Dengan pengurangan suplai ketersediaan vitamin K, warfarin secara tidak langsung menekan produksi faktor pembekuan, mencegah pembentukan awal dan propagasi trombi. Dosis awal terapi warfarin yang biasa diberikan adalah 5-10 mg. Pada pasien lanjut usia dan yang berpotensi untuk berinteraksi, dosis awal yang dianjurkan adalah 2,5 mg [10].

Warfarin memiliki bioavailabilitas yang sangat baik dengan konsentrasi darah maksimum dicapai dalam waktu 90 menit dan dengan cepat terakumulasi dalam hati. Warfarin memiliki waktu paruh lebih dari 40 jam. Dosis rata-rata yang diperlukan untuk mencapai INR 2,0-3,0 adalah antara 3 mg dan 5 mg, meskipun ada yang 1 mg dan ada yang 30 mg atau lebih. Komplikasi utama warfarin adalah perdarahan dimana semakin tinggi nilai INR, semakin besar risiko perdarahan [11]. Warfarin terikat dengan protein plasma dalam jumlah yang besar yaitu 98,7%-99,9%. Jika ada faktor yang mendesak ikatan protein plasma ini lepas dari tempat ikatannya sehingga

kadar obat yang bebas meningkat, maka akan sangat mempengaruhi hasil dari terapi dan dapat menyebabkan toksik [12].

Warfarin memiliki interaksi dengan makanan, alkohol, produk herbal dan obat lainnya. Obat-obatan yang dapat menurunkan dan meningkatkan potensi dari warfarin dapat dilihat pada Tabel 1.

Dalam kebanyakan situasi target INR 2,5 (kisaran target 2,0-3,0) direkomendasikan untuk profilaksis atau pengobatan tromboemboli vena dan pengurangan risiko emboli sistemik pada fibrilasi atrial dan penyakit katup jantung. Durasi yang direkomendasikan untuk terapi warfarin pada AF, kardiomiopati dan penyakit katup jantung adalah seumur hidup atau dalam jangka waktu yang lama [13]. Pemantauan nilai INR, mengukur efek warfarin pada faktor pembekuan dan kecenderungan darah untuk menggumpal adalah penting karena untuk menjaga obat indeks terapi sempit tetap berada pada INR 2,0-3,0. Di bawah target INR terkait dengan tromboembolik dan di atas target INR menyebabkan perdarahan [14].

Dari penelitian, sepertiga dari sampel (6 laki-laki dan 3 perempuan) memperoleh kelompok dosis (2 mg dan 4 mg) dengan durasi paling banyak selama lebih dari 30 hari. Terdapat pasien yang

Tabel 1. Interaksi Warfarin dengan Obat Lain pada Penelitian

<i>Obat</i>	<i>Level interaksi</i>	<i>Obat</i>	<i>Level interaksi</i>
Meningkatkan efek dari warfarin			
Amiodaron	<i>Major</i>	Allopurinol	<i>Moderate</i>
Aspirin	<i>Major</i>	Verapamil	<i>Moderate</i>
Furosemid	<i>Minor</i>	Diltiazem	<i>Moderate</i>
Lansoprazol	<i>Moderate</i>	Meloksikam	<i>Major</i>
Telmisartan	<i>Minor</i>	Paracetamol	<i>Minor</i>
Ceftazidim	<i>Moderate</i>	Ranitidin	<i>Moderate</i>
Ceftriakson	<i>Moderate</i>	Sefiksim	<i>Moderate</i>
Eritromisin	<i>Major</i>	Simvastatin	<i>Minor</i>
Propiltiourasil	<i>Moderate</i>	Clopidogrel	<i>Major</i>
Azitromisin	<i>Moderate</i>	Propranolol	<i>Minor</i>
Menurunkan efek dari warfarin			
Spironolakton	<i>Minor</i>	Sukralfat	<i>Moderate</i>

pada awalnya mendapatkan aspirin kemudian diganti dengan warfarin, ini dikarenakan INR pasien belum mencapai target dan problem medik pasien yang belum teratasi. Durasi tercapainya target INR paling lama terdapat pada kelompok dosis 2 mg (60 hari) sedangkan durasi tercapainya target INR paling singkat terdapat pada kelompok dosis 5 mg (2 hari). Terdapat pasien yang memperoleh kelompok dosis 2 mg dengan durasi tercapainya target INR adalah 3 hari, ini mungkin disebabkan faktor lain yang dapat meningkatkan efek dari warfarin karena dengan dosis kecil target INR sudah tercapai dalam waktu yang singkat.

Menurut AHA/ACC Foundation Guide to Warfarin Therapy, pada pasien AF kronik yang menggunakan dosis 5 mg/hari, nilai INR >2 dapat dicapai dalam waktu 5-6 hari [9]. Untuk itu peneliti ingin mengetahui durasi tercapainya target INR 2,0-3,0 pada kelompok dosis yang berbeda, yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Skema penilaian risiko *stroke* yang paling sederhana adalah CHADS₂ score yang dapat

digunakan untuk awal penilaian, cepat dan mudah diingat. CHADS₂ [gagal jantung, hipertensi, usia, diabetes, *stroke* (dua kali lipat)] merupakan indeks risiko dari kriteria AF *Investigators* dan *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation* (SPAF) berdasarkan pada sistem poin [2].

Faktor risiko major adalah terdapat *stroke* sebelumnya atau TIA, atau tromboemboli dan usia ≥75 tahun. Kehadiran penyakit katup jantung juga dikategorikan sebagai risiko tinggi. Faktor risiko moderat adalah gagal jantung, hipertensi atau diabetes. Faktor risiko lainnya yaitu jenis kelamin perempuan, usia 65-74 tahun dan penyakit pembuluh darah. Perhatikan bahwa kehadiran dari dua atau lebih faktor risiko akan membenarkan risiko *stroke* yang cukup tinggi dan membutuhkan antikoagulan [2]. Dalam penelitian ini CHADS₂ score yang dimasukkan adalah skor 0-3. CHADS₂ score ≥4 tidak dimasukkan karena risiko *stroke* sudah tergolong tinggi, ditakutkan kondisi pasien tidak dapat dinilai dengan baik.

Jika sampel dikategorikan berdasarkan

Tabel 2. Perbandingan Dosis Warfarin terhadap Durasi Tercapainya Target INR 2,0-3,0 pada Pasien CHF dengan Fibrilasi Atrial (CHADS₂ score 0-3)

	Kelompok dosis warfarin			
		2 mg	2 mg dan 4 mg	5 mg
Durasi tercapainya target INR 2,0 – 3,0	1	12 hari	18 hari	12 hari
	2	3 hari	38 hari	2 hari
	3	34 hari	30 hari	12 hari
	4	60 hari	27 hari	3 hari
	5	45 hari	36 hari	8 hari
	6	60 hari	35 hari	4 hari
	7	28 hari	7 hari	5 hari
	8	60 hari	37 hari	6 hari
	9	42 hari	36 hari	7 hari
Jumlah		344 hari	264 hari	59 hari
Rata-rata		38,22	29,33	6,56
Nilai tengah		42	35	6
Simpangan baku		21,017	10,536	3,609
Std. Error		7,006	3,512	1,203

CHADS₂ score, terdapat 16 pasien pada CHADS₂ score 0-1 dan 11 pasien pada CHADS₂ score 2-3. Dapat disimpulkan bahwa pasien memiliki faktor risiko *stroke* yang lebih rendah karena pasien memiliki CHADS₂ score 0-1 lebih banyak dibandingkan pasien yang memiliki CHADS₂ score 2-3.

Berdasarkan Tabel 3, seluruh pasien memiliki penyakit CHF dikarenakan pasien dalam penelitian ini adalah pasien CHF dengan fibrilasi atrial sehingga skor CHADS₂ sudah pasti memiliki 1 poin. Pada penelitian Framingham, 20,6% laki-laki yang menderita AF memiliki penyakit CHF pada inklusi 3,2% dari mereka yang tidak AF, insiden yang sesuai pada wanita adalah 26,0% dan 2,9%. Pada pasien yang dirujuk untuk pengobatan HF, terdapat kejadian AF 5% sampai 10% selama 2-3 tahun. AF adalah lazim pada pasien dengan CHF atau penyakit katup jantung dan terdapat peningkatan keparahan pada kondisi ini [8].

Pada Tabel 3, seluruh CHADS₂ score 2-3 memiliki penyakit hipertensi. Dapat disimpulkan bahwa hipertensi merupakan salah satu faktor penyebab bertambahnya poin dari CHADS₂ score. Beberapa analisis retrospektif mengenai pencegahan primer pada disfungsi LV dan gagal jantung melaporkan insiden onset AF lebih rendah pada pasien yang diobati dengan

inhibitor angiotensin-converting enzyme (ACEI) dan *angiotensin receptor blocker* (ARB) dibandingkan dengan plasebo. Beberapa meta analisis dari studi ini telah menunjukkan signifikan 30-48% pengurangan risiko AF terkait dengan terapi ACEI dan ARB [2].

Pada tabel 3, pasien yang usianya <60 tahun rata-rata memiliki CHADS₂ score 0-1, sedangkan pasien lanjut usia (*elderly*) 60-74 tahun memiliki baik CHADS₂ score 0-1 ataupun CHADS₂ score 2-3 hampir sama banyak. Dari data memperlihatkan bahwa semakin bertambahnya usia maka dapat meningkatkan nilai dari CHADS₂ score dan dapat meningkatkan risiko *stroke* pada pasien CHF dengan fibrilasi atrial.

Pada Framingham Study, risiko tahunan *stroke* disebabkan AF meningkat dari 1,5% pada peserta berusia 50 sampai 59 tahun, menjadi 23,5% untuk mereka yang berusia 80-89 tahun [8]. Usia merupakan salah satu faktor risiko dari *stroke* pada pasien AF, biasanya mulai bangkit dari usia 65 tahun, meskipun jelas bahwa pasien AF berusia ≥75 tahun (bahkan tanpa faktor risiko lain yang terkait) memiliki signifikan risiko *stroke* dan mendapatkan manfaat dari pemberian VKA diatas aspirin [2].

Pada Tabel 3, jumlah pasien berjenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan jumlah

Tabel 3. Data Penelitian Faktor Risiko Stroke pada Fibrilasi Atrial

Faktor Risiko	CHADS ₂ score		Jumlah (n=27)	
	0-1	2-3		
CHF	16 (59,26%)	11 (40,74%)	27 (100%)	
Hipertensi	-	11 (40,74%)	11 (40,74%)	
Diabetes	-	-	-	
Stroke	-	-	-	
Usia	<60 tahun	11 (40,74%)	4 (14,81%)	15 (55,56%)
	60-74 tahun	5 (18,52%)	6 (22,22%)	11 (40,74%)
	≥75 tahun	-	1 (3,70%)	1 (3,70%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	4 (14,81%)	7 (25,93%)	11 (40,74%)
	Perempuan	12 (44,44%)	4 (14,81%)	16 (59,26%)

Tabel 4. ANOVA

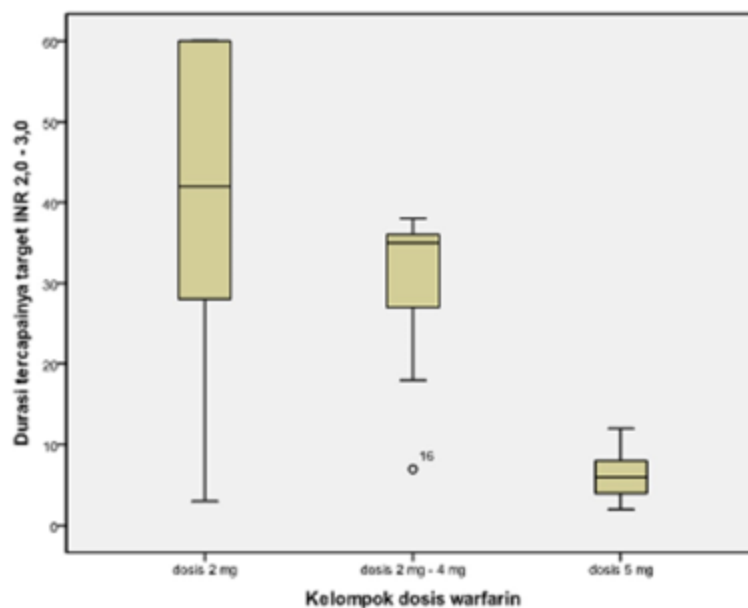
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4801,852	2	2400,926	12,732	,000
Within Groups	4525,778	24	188,574		
Total	9327,630	26			

Tabel 5. Uji Post Hoc Homogeneous Subsets Durasi Tercapainya Target INR 2,0-3,0

Kelompok dosis warfarin	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Duncan ^a dosis 5 mg	9	6,56	
dosis 2 mg dan 4 mg	9		29,33
dosis 2 mg	9		38,22
Sig.		1,000	,182

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 9,000.



Gambar 1. Grafik perbandingan kelompok dosis warfarin terhadap durasi tercapainya target INR 2,0-3,0

pasien laki-laki. Sehingga dapat disimpulkan pada penelitian ini bahwa CHF dengan fibrilasi atrial cenderung lebih banyak terjadi pada pasien perempuan. Menurut ACC/AHA/ESC, prevalensi AF berdasarkan usia lebih tinggi terjadi pada laki-laki. Hasil penelitian pada tingkat kepercayaan RR 1,6 [95% Interval (CI) 1,3-1,9], jenis kelamin perempuan berisiko untuk terjadinya

tromboemboli. Analisis jender juga menunjukkan tingkat tromboemboli lebih tinggi pada wanita [2].

Untuk melakukan uji anova satu arah, sebaran kelompok data harus normal. Pada penelitian ini, uji normalitas data adalah normal karena pada uji kolmogorov-smirnov menunjukkan signifikan >0,05. Dari Tabel 2, dapat dilihat bahwa rata-rata

durasi tercapainya target INR 2,0-3,0 pada dosis 2 mg adalah 38,22 hari; dosis (2 mg dan 4 mg) adalah 29,33 hari; dan dosis 5 mg adalah 6,56 hari. Dapat disimpulkan bahwa semakin besar dosis warfarin semakin kecil rata-rata durasi tercapainya target INR.

Setelah uji normalitas data, maka dilanjutkan dengan uji anova yang menunjukkan $p < 0,05$ (Tabel 4). Dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan rerata durasi tercapainya target INR 2,0-3,0 secara bermakna pada kelompok dosis dan harus dilakukan analisis post hoc untuk mengetahui kelompok mana yang mempunyai perbedaan bermakna.

Setelah dilakukan uji post hoc LSD, dapat disimpulkan bahwa dosis 5 mg memiliki rerata durasi tercapainya target INR 2,0-3,0 yang berbeda signifikan dibandingkan dengan dosis 2 mg dan dosis (2 mg dan 4 mg). Pada uji post hoc duncan (tabel 5), dapat dilihat bahwa dosis 5 mg berada pada subset yang berbeda dari kelompok dosis lainnya, sedangkan dosis lainnya berada dalam subset yang sama. Dapat disimpulkan bahwa dosis 5 mg merupakan kelompok dosis yang paling berpengaruh terhadap durasi tercapainya target INR 2,0-3,0.

Dari grafik (Gambar 1), dapat kita lihat bahwa pada dosis 5 mg durasi tercapainya target INR 2,0-3,0 rata-rata tercapai dalam kurang dari 10 hari sedangkan durasi dari dosis (2 mg dan 4 mg) tercapai \pm dalam waktu sebulan (30 hari) dan durasi dari dosis 2 mg yaitu tercapai \pm dalam waktu sebulan (30 hari) sampai 2 bulan (60 hari).

KESIMPULAN

Dari penelitian ini, pasien memiliki faktor risiko *stroke* yang lebih rendah karena nilai yang didapat lebih banyak pada CHADS₂ score 0-1 dibandingkan CHADS₂ score 2-3. Hipertensi merupakan salah satu faktor penyebab

bertambahnya poin CHADS₂ score. Semakin bertambahnya usia, maka dapat meningkatkan risiko terjadinya *stroke* pada pasien CHF dengan fibrilasi atrial. Pasien CHF dengan fibrilasi atrial cenderung lebih banyak terjadi pada pasien perempuan. Terdapat perbedaan rerata durasi tercapainya target INR 2,0-3,0 secara bermakna pada kelompok dosis, semakin besar dosis warfarin semakin kecil rata-rata durasi tercapainya target INR 2,0-3,0. Dosis 5 mg memiliki rerata durasi tercapainya target INR 2,0-3,0 yang berbeda signifikan dibandingkan dengan dosis 2 mg dan dosis (2 mg dan 4 mg).

DAFTAR PUSTAKA

1. Altmann, D. R., Kubne, M., Sticherling, C., Osswald, S., & Schaer, B. A. (2010). Use of the CHADS₂ risk score to guide antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation-room for improvement. *SWISS MED WKLY*, 140(5-6), 73-77.
2. Camm, A., Kirchhof, P., Lip, G., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Rutten, F. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31, 2369-2429.
3. Morgan, C. L., McEwan, P., Tukiendorf, A., Robinson, P. A., Clemens, A., & Plumb, J. M. (2009). Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation : Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thrombosis Research*, 124, 37-41.
4. Touchette, D. R., Mcguinness, M. E., Stoner, S., Shute, D., Edwards, J. M., & Ketchum, K. (2008, Jan-Mar). Improving outpatient warfarin use for hospitalized patients with atrial fibrillation. *Pharmacy Practice*, 6(1), 43-50.
5. Cabral, K. P., Ansell, J., & Hylek, E. M. (2011). Future directions of stroke prevention in atrial fibrillation : the potential impact of novel anticoagulants and stroke risk stratification. *J Thromb Haemost*, 9, 441-449.
6. Homma, S., Thompson, J. L. P., Pullicino, P. M., Levin, B., Freudenberger, R. S., Teerlink, J. R., ... Buchsbaum, R. (2012). Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*, 366, 1859-69.
7. Dahlan, M. S. (2011). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan* (edisi 5). Jakarta: Salemba Medika.
8. Fuster, V., Ryden, L., Asinger, R., Cannom, D., Crijns, H., Frye, R., . . . Torbicki, A. (2001). ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 38, 1266i-1xx.

9. Gogna, A., & Arun, S. (2005). Oral anticoagulation in clinical practice. *JACM*, 6(1), 53-66.
10. Sukandar, E., Andrajati, R., Sigit, J., Adnyana, K., Setiadi, A., & Kusnandar. (2008). *ISO Farmakoterapi*. Jakarta: PT. ISFI Penerbitan.
11. Veitch, A. M., Baglin, T. P., Gershlick, A. H., Harnden, S. M., Tighe, R., & Cairns, S. (2008). Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy In patients undergoing endoscopic procedures. *Gut*, 57, 1322-1329.
12. Shargel, L., Wu-Pong, S., & Yu, A. B. (2005). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* (5th Ed.). United States of America: The McGraw-Hill Companies.
13. Use of INR for monitoring warfarin treatment. (2010, November). *Best Tests*, 14-20.
14. Teklay, G., Shiferaw, N., Legesse, B., & Bekele, M. (2014). Drug-drug interactions and risk of bleeding among inpatients on warfarin therapy: a prospective observational study. *Thrombosis Journal*, 12, 20.