

TESIS

EVALUASI DOSIS INISIASI WARFARIN PADA PASIEN

DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

(Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Universitas Airlangga)



Oleh:

Eunice M.S. Kundiman

NIM.052015153002

**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI KLINIK
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**EVALUASI DOSIS INISIASI WARFARIN PADA PASIEN
DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR**

(Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Universitas Airlangga)



Oleh:

Eunice Marlene Sicilia Kundiman

NIM.052015153002

**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI KLINIK
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

TESIS

**EVALUASI DOSIS INISIASI WARFARIN PADA PASIEN
DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR**

(Penelitian Dilakukan di Rumah Sakit Universitas Airlangga)

Oleh:

Eunice Marlene Sicilia Kundiman

NIM.052015153002

**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI KLINIK
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

ii

LEMBAR PENGESAHAN

EVALUASI DOSIS INISIASI WARFARIN PADA PASIEN

DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

(Penelitian Dilakukan di Rumah Sakit Universitas Airlangga)

TESIS

**Dibuat untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Magister Farmasi Klinik Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2022

Oleh:

Eunice Marlene Sicilia Kundiman

NIM.052015153002

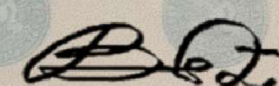
**Disetujui Oleh:
Pembimbing Utama,**


Prof. Dr. apt. Budi Suprpti, M.Si.
NIP.19611114 198701 2 001

Pembimbing Serta I,


dr. Mochamad Yusuf, Sp.JP(K), Ph.D., FIHA., FESC
NIP. 19790514 20081 2 1001

Pembimbing Serta II,


apt. Bambang S Z, S.Si., M.Clin Pharm
NIP. 19720502 199903 1 002

Tesis ini disetujui TANGGAL, 2 Agustus 2022

Pembimbing:

Prof. Dr. apt. Budi Suprapti, M.Si
dr. Mochamad Yusuf, Sp.JP(K), Ph.D., FIHA., FESC
apt. Bambang S Z, S.Si., M.Clin Pharm

Penguji:

Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt
apt. Dinda Monika N, S.Farm., M.Farm.Klin

Mengetahui

Ketua Program Studi Magister Farmasi Klinik
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga


Prof. Dr. apt. Budi Suprapti, M.Si
NIP.19611114 198701 2 001

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : Eunice Marlene Sicilia Kundiman

NIM : 052015153002

Program Studi : Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas
Airlangga

Menyatakan bahwa hasil penelitian karya ilmiah akhir (Tesis) saya dengan judul :

**EVALUASI DOSIS INISIASI WARFARIN PADA PASIEN DENGAN
PENYAKIT KARDIOVASKULAR**

**(Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Jalan, Poli Jantung dan Rawat Inap
Rumah Sakit Universitas Airlangga)**

Beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri dan saya tidak melakukan penjiplakan (plagiat) atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan.

Atas pernyataan ini, saya siap menanggung resiko atau sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila dikemudian hari ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau ada klaim pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 26 Juli 2022



Eunice Marlene Sicilia Kundiman

SURAT PERMOHONAN EMBARGO PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Eunice Marlene Sicilia Kundiman
NIM : 052015153002
Program Studi : Magister Farmasi Klinik
Fakultas : Farmasi
Jenis Karya Ilmiah : Tesis

Mengajukan permohonan embargo atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Evaluasi Dosis Inisiasi Warfarin pada Pasien dengan Penyakit Kardiovaskular”

(Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya)

Keseluruhan isi karya ilmiah yan meliputi keseluruhan bagian dari Tesis ini.

Hal ini dikarenakan oleh :

☐ Indikasi Paten

☐ Tidak layak Publikasi

☒ Lain-lain : Akan dipublikasi ke Jurnal Ilmiah

Dengan masa embargo sesuai dengan Peraturan Rektor Universitas Airlangga No.46 Tahun 2016 tentang wajib serah simpan karya ilmiah di lingkungan Universitas Airlangga.

Demikian permohonan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 25 Agustus 2022

Yang Menyatakan



Eunice Marlene Sicilia Kundiman

Mengetahui,

Tim Pembimbing/ Tim Promotor,

1. Prof. Dr. apt. Budi Suprapti, M.Si



2. dr. Mochamad Yusuf, Sp.JP(K), Ph.D., FIHA., FESC



3. apt. Bambang S Z, S.Si., M.Clin Pharm



KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik. Tesis yang berjudul **“EVALUASI DOSIS INISIASI WARFARIN PADA PASIEN DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR”** ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya. Bersama ini pula penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. apt Budi Suprpti, M.Si selaku pembimbing utama atas kesediaannya sebagai pembimbing yang telah banyak memberikan bantuan dan dorongan kepada penulis sehingga tesis ini bisa terselesaikan dengan baik.
2. dr. Mochamad Yusuf, Sp.JP(K), Ph.D., FIHA., FESC dan apt. Bambang S Z, S.Si., M.Clin Pharm selaku pembimbing serta yang telah banyak memberikan bantuan dan dorongan kepada penulis sehingga tesis ini bisa terselesaikan dengan baik.
3. Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt dan Dinda Monika N, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt selaku penguji yang telah memberikan ilmu dan masukan selama pengerjaan naskah tesis ini.
4. Kepala Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Universitas Airlangga, dokter, perawat dan staf administrasi di Poli Jantung yang telah banyak membantu dalam proses pengambilan data yang dibutuhkan.
5. Kepala Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Universitas Airlangga, dokter dan perawat di ruang Rawat Inap yang telah banyak membantu dalam proses pengambilan data yang dibutuhkan.
6. Kepala Instalasi Farmasi Rumah Sakit Universitas Airlangga beserta seluruh Apoteker dan Tenaga Teknis Kefarmasian yang bertugas di Rawat Inap dan Rawat Jalan yang telah banyak membantu dalam proses pengambilan data yang dibutuhkan.

7. Seluruh staf pengajar dari Departemen Farmasi Klinis Fakultas Farmasi yang sudah banyak membekali peneliti dengan ilmu pengetahuan.
8. Orang tua dan adik-adik terkasih (enca, samuel, abigail) dan “my support system buddy” (Mio, mong, gus, nom, turta, bob, bib, keri, chiro, dante, bon, black mamba) atas segala dukungan dan doanya selama ini.
9. Teman-teman MFK angkatan 2020 atas kebersamaan, dukungan dan dorongannya selama pendidikan.
10. Segenap pasien yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah banyak membantu kelancaran penulisan tesis ini.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak. Penulis berharap agar tesis ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Pengetahuan dan Pelayanan Kefarmasian dalam tatanan praktek Farmasi Klinik.

Surabaya, 26 Juli 2022

Penulis

RINGKASAN

Warfarin merupakan antikoagulan oral yang paling banyak digunakan untuk pencegahan stroke pada pasien dengan oenyakit kardiovaskular. Adanya variasi pada respon tiap individu terhadap dosis warfarin, memerlukan pemantauan yang cermat terutama dalam menentukan dosis inisiasi. Dosis Inisiasi warfarin merupakan pemberian dosis pada pasien yang menggunakan warfarin pertama kali dan bertujuan untuk meningkatkan pengelolaan warfarin dengan penekanan pada pengurangan frekuensi antikoagulan berlebihan agar pasien dapat mencapai target terapeutik lebih cepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan dosis inisiasi warfarin 4 mg terhadap ketercapaian target terapeutik.

Metode penelitian adalah observasi dengan pengambilan data secara prospektif. Penelitian dilakukan di Rawat Inap dan Rawat Jalan Poli Jantung Universitas Airlangga. Penelitian dilakukan di Rawat Inap dan Rawat Jalan Poli Jantung Universitas Airlangga dari bulan April-Juli 2022. Kriteria inklusi adalah pasien yang dirawat inap atau datang ke poli jantung dan baru pertama kali mendapat terapi antikoagulan oral warfarin dengan permulaan dosis inisiasi 4 mg di Rumah Sakit Universitas Airlangga dan kriteria eksklusi adalah pasien yang memiliki riwayat perdarahan dan sedang atau pernah mengkonsumsi obat antikoagulan. Dilakukan pengamatan terhadap pemberian dosis inisiasi dengan permulaan dosis 4 mg sampai pasien mencapai target terapeutik, meliputi ketercapaian target terapeutik, rata-rata waktu yang diperlukan untuk mencapai target terapeutik, kejadian $INR > 3$, kejadian efek samping perdarahan dan korelasi antara Dosis Pemeliharaan Prediksi (DPP) dan Dosis Pemeliharaan Sebenarnya (DPS).

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 7 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dengan rentang *baseline* INR adalah 1,1-1,5, rentang skor CHA_2DS_2-VASc adala 1-3 dan HAS-BLED 0-2. Sebanyak 85.7% pasien memiliki diagnosa atrial fibrilasi non-valvular dengan rata-rata usia 63 tahun dan mayoritas sampel adalah laki-laki. Didapatkan rata-rata 1.43 kali penyesuaian dosis setelah DPP sampai pasien mencapai target terapeutik dan didapatkan semua pasien berhasil mencapai target terapeutik dengan waktu rata-rata untuk mencapai target terapeutik adalah 27,7 hari. Pada penelitian ini didapatkan 6 kejadian $INR > 3$ pada 2 pasien dan tidak ada kejadian perdarahan pada semua pasien. Berdasarkan hasil uji statistik *Pearson correlation* terhadap DPP dan DPS, yang kemudian didapatkan nilai $r=0,772$ dan $r^2=0,59$ yang dapat diinterpretasikan bahwa pada pemberian dosis inisiasi dengan permulaan dosis 4 mg, Dosis Pemeliharaan Prediksi dapat memprediksi Dosis Pemeliharaan Sebenarnya.

EVALUATION OF WARFARIN INITIATION DOSE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

ABSTRACT

BACKGROUND - Warfarin is the most widely used oral anticoagulant for the prevention of stroke in patients with cardiovascular disease. The variation of response of each individual to the dose of warfarin, requires careful monitoring, especially in determining the initiation dose. Initial dose of warfarin is dosing in warfarin naïve patients, aims to make the patient reach the therapeutic target more quickly and reduce the risk of excessive anticoagulation.

OBJECTIVE - To Evaluate the efficacy and safety of the initial dose of warfarin starting at 4 mg for achieving therapeutic targets which includes the average time to achieve therapeutic target, incidence of INR >3, incidence of bleeding, and correlation between Predictive Dose Maintenance and Actual Maintenance Dose.

METHOD – An observational study with prospective data collection carried at outpatient and inpatient ward of Airlangga University Teaching Hospital from April to July 2022. All patients in this study (7 patients) received an initial dose of 4 mg for 3 days, followed by an INR examination on the fourth day and adjustment of predictive maintenance dose based on the fourth day of INR, followed by INR examination after the three day given with DPP and if the patient had not reached the target INR, a dose adjustment was made until patient achieves therapeutic targets. Patients who have reached the INR target once, the following INR examination is carried out after 7 days, while patients who have not reached the INR target are performed after 3 days.

RESULTS AND CONCLUSIONS - Seven patients were included in this study. The average age was 63 years (range 45-79) and 5 patients were men. The range of baseline INR is 1,1 to 1,5, CHA₂DS₂-VASc 1 to 3 and HASBLED score 0 to 2. All patients achieve the therapeutic target with an average time of 27.7 days. There were 6 events of INR>3 in 2 patients and no bleeding events in all patients. Based on the results of the *Pearson correlation* statistical test, it was found that $r^2 = 0.59$, which meant, the predicted maintenance dose was able to predict the actual maintenance dose of warfarin.

KEYWORDS : Initiation, INR, Warfarin

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KETERANGAN ORISINALITAS.....	v
SURAT PERMOHONAN EMBARGO	vi
KATA PENGANTAR	viii
RINGKASAN	ix
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Penyakit kardiovaskular dengan Resiko Pembentukan Trombus dan Terapi Antikoagulan	6
2.1.1 Fibrilasi Atrial	6
2.1.2 Penyakit Katup Jantung.....	7
2.1.3 <i>Deep Vein Thrombosis</i> (DVT) dan Emboli Paru	8
2.1.4 Perbandingan Warfarin dan Novel Oral Anti Coagulants (NOACs)	9
2.2 Warfarin.....	10
2.2.1 Mekanisme Kerja	10
2.2.2 Sifat Farmakokinetik.....	11
2.2.3 Indikasi Warfarin	12
2.2.4 Kontraindikasi Warfarin	13
2.2.5 Efek Samping Warfarin	14
2.3 Penilaian risiko terapi Warfarin	15
2.3.1 Risiko stroke.....	15
2.3.2 Risiko Perdarahan.....	16
2.4 Dosis Inisiasi Warfarin	18
2.5 Dosis Pemeliharaan Warfarin.....	19
2.6 Interaksi dengan Warfarin yang mempengaruhi INR	21
2.7 <i>International Normalized Ratio</i> (INR)	22
BAB 3 KERANGKA PENELITIAN.....	23
3.1 Kerangka Konseptual	23
3.1.1 Uraian Kerangka Konseptual	24

3.2 Kerangka Operasional.....	26
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	27
4.1 Rancangan Penelitian	27
4.2 Populasi dan Besar Sampel.....	27
4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	28
4.4 Variabel Penelitian	28
4.4.1 Variabel Bebas	28
4.4.2 Variabel Tergantung.....	28
4.4.3 Variabel Perancu	28
4.4.4 Definisi Operasional.....	28
4.5 Instrumen Penelitian	29
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	30
4.7 Prosedur Pengumpulan Data	30
4.8 Analisis Data	32
BAB 5 HASIL PENELITIAN	33
5.1 Demografi dan Karakteristik Pasien.....	33
5.2 Dosis Inisiasi Warfarin 4 mg	36
5.2.1 Korelasi Dosis Pemeliharaan Prediksi dan Dosis Pemeliharaan Sebenarnya dan lama waktu mencapai Target Terapeutik	37
5.2.2 Kejadian INR >3 pada Pemberian Dosis Inisiasi Warfarin	38
5.2.3 Kejadian Efek Samping Perdarahan.....	38
BAB 6 PEMBAHASAN	39
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	52
7.1 Kesimpulan.....	52
7.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN.....	60

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Perbandingan NOAC dan Warfarin untuk pencegahan stroke pada AF.....	7
2.2 Perbandingan Warfarin dan NOAC	9
2.3 Indikasi, target INR dan lama terapi warfarin.....	13
2.4 Penilaian risiko stroke (CHA ₂ DS ₂ -VASc).....	16
2.5 Penilaian risiko Perdarahan HAS-BLED	17
2.6 Algoritma Dosis Inisiasi Warfarin	18
2.7 Perubahan Dosis Pemeliharaan Warfarin dengan Target INR 2-3 dan penatalaksanaan risiko perdarahan.....	20
2.8 Perubahan Dosis Pemeliharaan Warfarin dengan Target INR 2,5-3,5 dan penatalaksanaan risiko perdarahan.....	20
2.9 Interaksi pada pemberian terapi Warfarin.....	21
5.1 Data Demografi dan Karakteristik Pasien.....	35
5.2 Jumlah Penyesuaian Dosis setelah Dosis Pemeliharaan Prediksi Sampai tercapai Target Terapeutik	36
5.3 Korelasi Dosis Pemeliharaan Prediksi dan Dosis Pemeliharaan Sebenarnya dan lama waktu tercapai Target Terapeutik	37
5.4 Kejadian INR > 3	38
5.5 Kejadian Efek Samping Perdarahan.....	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Rumus Molekul Warfarin	10
2.2 Mekanisme Kerja Warfarin.....	10
2.3 Pendosisan Warfarin	18
4.1 Alur Penelitian	31

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Jadwal Kegiatan	60
2. Rincian Biaya Penelitian	61
3. Lembar Pengambilan Data	62
4. Pertanyaan Wawancara	63
5. <i>Informed Consent</i>	64
6. Data Pemberian Dosis Inisiasi Warfarin 4 mg.....	67
7. Uji Statistik	68
8. Korelasi Dosis Pemeliharaan Prediksi dan Dosis Pemeliharaan Sebenarnya	69
9. Leaflet Edukasi Warfarin	71
10. Laik Etik RSUA	72

DAFTAR SINGKATAN

AF	:Atrial Fibrilasi
CHA2DS2-VASc	: <i>Congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, stroke or transient ischemic attack (TIA), vascular disease, age 65 to 74 years, sex category</i>
CYP3A4	:Cytochrome P3A4
DPP	:Dosis Pemeliharaan Prediksi
DPS	:Dosis Pemeliharaan Sebenarnya
DVT	: <i>Deep Vein Thrombosis</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GI	:Gastrointestinal
HAS-BLED	: <i>Hypertension, Abnormal liver/renal function, Stroke history, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drug/alcohol usage</i>
INR	: <i>International Normalized Ratio</i>
NOAC	: <i>Novel Oral Anticoagulant</i>
PE	: <i>Pulmonary Embolism</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
SSP	:Sistem Saraf Pusat
TMP-SMX	:Trimetoprim-sulfametoksazol
VKA	:Antagonis Vitamin K
VKORC1	:vitamin K epoksida reduktase kompleks 1