REVIEW JURNAL: INTERAKSI WARFARIN DAN HERBAL UNTUK MEMINIMALKAN KEJADIAN *ADVERSE DRUG REACTION* (ADR)

Siti Utami Rahmayanti, Ahmad Muhtadi

Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran

Jl. Raya Bandung Sumedang KM. 21 Jatinangor 45363 Telp. 022 7996200 Fax. 7796200

Email: siti1997utami@gmail.com

ABSTRAK

Warfarin merupakan antikoagulan oral yang paling sering digunakan untuk menangani penyakit terkait tromboembolisme. Warfarin merupakan obat dengan karakteristik indeks terapeutik sempit. Obat herbal dan makanan paling banyak disebut sebagai penyebab utama kejadian *Adverse drug reaction* (ADR) pada terapi dengan warfarin. Review ini dilakukan untuk mengidentifikasi interaksi antara warfarin dengan beberapa herbal yang umum digunakan oleh masyarakat sebagai upaya untuk meminimalkan kejadian ADR pada terapi warfarin. Hasilnya, terdapat tujuh herbal yang diidentifikasi mengenai interaksinya dengan warfarin pada artikel ini. Terdapat satu herbal yang dikategorikan Level I (*highly probable*) yaitu St John's Worth, dua herbal dalam kategori Level II (*probable*) yaitu Danshen dan Soya, dua herbal dalam kategori Level III (*Possible*) yaitu Ginseng dan Bawang putih dan dua herbal lain dalam kategori Level IV (*Doubtful*) yaitu Jahe dan Teh hijau. Herbal yang diidentifikasi memiliki range keparahan major hingga moderate. Sebaiknya, herbal dalam kategori level I dan II terutama yang memiliki tingkat keparahan *major* dan *moderate* dihindari penggunaannya bersama dengan warfarin sedangkan herbal pada level III dan IV sebaiknya dilakukan monitoring secara dekat terhadap nilai INR.

Kata kunci: Warfarin, herbal, ADR.

ABSTRACT

Warfarin is the most commonly used oral anticoagulant to treat thromboembolism-related illnesses. Warfarin is a drug with narrow therapeutic index. Herbal and dietary are most commonly cited as the lead cause of adverse drug reaction (ADR) events in therapy with warfarin. This review is conduct to identify the interaction between warfarin and some commonly used herbs by the public in an effort to minimize the incidence of ADR in warfarin therapy. As a result, there are seven herbs identified about their interactions with warfarin in this article. There is one herb classified as Level I (highly probable) that is St. John's Worth, two herbs in the level II (probable) that is Danshen and Soya, two herbs in the level III (Possible) that is Ginseng and Garlic and two other herbs in the category level IV (Doubtful) that is Ginger and Green Tea. Herbs that identified in this articel have a range of major to moderate severity. Preferably, herbs in the levels I and II especially those with major and moderate severity are avoided in patients with warfarin therapy while herbs at levels III and IV should be closely monitored in the INR value.

Keywords: Warfarin, Herbs, ADR.

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Warfarin telah digunakan selama enam dekade dan sampai sekarang masih digunakan sebagai antikoagulan oral yang paling umum untuk mengobati atau mencegah penyakit terkait tromboembolisme diantaranya *myocardial infarction*, *ischemic stroke*, *venous thrombosis*, *heart valve replacement*, *atrial fibrillation*, *deep vein thrombosis* dan *pulmonary thromboembolism* (Hirsh J, 2001; Pellagatti & T. M., 2017). Warfarin menghasilkan efek dengan mengganggu interkonversi siklik Vitamin K1 dan 2,3 epoxide yang merupakan kofaktor esensial untuk pembentukan faktor-faktor pembekuan darah seperti faktor II, VII, IX, dan faktor X serta protein C, protein S dan Protein Z (Ansell, et al., 2004; Nutescu, et al., 2005).

Warfarin memiliki karakteristik indeks terapeutik sempit (*narrow therapeutic index*), sehingga perbedaan dosis yang sedikitpun akan memberikan perbedaan respon yang signifikan. Dosis yang tidak sesuai akan meningkatkan efek samping, dosis yang berlebih akan mengakibatkan resiko pendarahan mayor ataupun *minor* pada pasien. Sementara itu, apabila dosis yang diberikan kurang maka akan mengakibatkan kegagalan dalam penanganan tromboembolisme sehingga akan mengakibatkan komplikasi

tromboembolik pada pasien (Nutescu, et al., 2006).

Oleh karena itu, sangat penting untuk menjaga efektivitas serta efisiensi manajemen terapi warfarin pada pasien. Namun, terdapat banyak tantangan untuk mendapatkan dosis yang optimal dalam penggunaan warfarin. Hal ini dikarenakan warfarin memiliki variasi respon farmakokinetik (PK) dan farmakodinamik (PD) yang tinggi antar individu pasien karena adanya pengaruh polimorfisme gen terhadap metabolisme warfarin, selain itu variasi respon PK-PD dari warfarin ini juga dipengaruhi oleh adanya faktor demografi pasien (perbedaan umur, berat badan, jenis kelamin, luar permukaan tubuh), pola makan, perilaku merokok, dan adanya interaksi warfarin dengan obat, makanan dan atau suplemen herbal yang dikonsumsi secara bersamaan (Gong, et al., 2011).

Terapi secara bersamaan antara obat kimia dan herbal telah terbukti dapat meningkatkan resiko kejadian *Adverse drug reaction* (ADR). Namun, terapi komplementer dan alternatif dengan herbal telah secara luas digunakan. Hampir 40% pasien dengan penyakit kardiovaskular atau stroke melakukan terapi secara bersamaan antara obat yang diresepkan dengan obat herbal (Tsai, et al., 2013).

Obat herbal dan makanan paling banyak disebut sebagai penyebab utama kejadian *Adverse drug reaction* (ADR) pada terapi dengan warfarin. Pada sebuah literature disebutkan bahwa inteaksi herbal dan warfarin terjadi pada 34 pada 133 kasus interaksi herbal dengan obat, menjadikan warfarin sebagai obat yang paling sering berinteraksi dengan herbal (Gohil & Patel, 2007). Oleh karena itu, dilakukan penggalian informasi terkait interaksi antara warfarin dengan obat herbal yang sering digunakan oleh masyarakat yang telah dipelajari secara klinis untuk menghindari kejadian *Adverse drug reaction* (ADR).

POKOK BAHASAN

Mekanisme interaksi warfarin dengan herbal dibagi menjadi dua kategori yaitu interaksi farmakokinetik warfarin atau farmakodinamik warfarin. Interaksi yang sering terjadi antara warfarin dan herbal adalah pada proses metabolisme warfarin oleh cytochrome P450s (Beikang, et al., 2014).

Warfarin terutama dimetabolisme oleh enzim *cytochrome* P450s (CYPs). Dari semua isoenzim, CYP2C9 merupakan enzim yang paling banyak memetabolisme S-warfarin yang merupakan bentuk yang lebih poten dibandingkan dengan R-enantiomernya. Obat herbal terutama memberikan efek terhadap cytochrome

P450s, terutama pada CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, or CYP2C19, sehingga adanya perubahan metabolisme warfarin oleh enzim tersebut akan mempengaruhi konsentrasi obat dalam plasma dan efek farmakologi dari warfarin (Greenblatt & Moltke, 2005).

Herbal yang secara klinis berinteraksi dengan warfarin diidentifikasi berdasarkan tiga kategori berdasarkan studi yang telah dilakukan oleh Holbrook et.al pada tahun 2005 yang pertama apakah interaksi obat meningkatkan atau menghambat efek farmakologi warfarin. Kedua, berdasarkan tingkat kejadian (*level of causation*) yang dikategorikan dari level I (*Highly Probable*), level II (*Probable*), level III (*Possible*) hingga IV (*Doubtful*) dimana semakin tinggi level menandakan bahwa tingkat kejadian atau kemungkinan herbal akan berinteraksi dengan warfarin akan semakin rendah. Untuk pembuktian pada level I bukti kuat didasarkan pada studi terhadap volunteer yang sehat serta laporan kasus yang terjadi pada pasien. Kemudian, yang ketiga berdasarkan tingkat keparahan efek yang dihasilkan yang kategorikan menjadi efek major, moderate, minor, dan non clinical (Holbrook, et al., 2005). Pengelompokan tingkat keparahan dan tingkat kejadian (*level of causation*) didasarkan pada kriteria standar yang disajikan dalam tabel berikut.

Tabel 1. Scoring tingkat keparahan interaksi Herbal – Warfarin (Holbrook, et al., 2005)

Tingkat Keparahannya	Potensiasi	Inhibisi
Mayor	Kematian, pendarahan mayor, entailing entire cease of warfarin therapy	Terjadinya thrombosis
Moderate	Kenaikan INR, dibutuhkan penyesuaian dosis INR naik hingga lebih dari 5 INR naik lebih dari 1,5 unit	Penurunan INR, dibutuhkan penyesuaian dosis INR turun lebih dari 1,5 INR turun lebih dari 1,5 unit
Minor	INR naik tidak dibutuhkan penyesuaian dosis INR naik tidak lebih dari 5 INR naik tidak lebih dari 1,5 unit	Penurunan INR, tidak dibutuhkan penyesuaian dosis INR turun tidak lebih dari 1,5 INR turun tidak lebih dari 1,5 unit
Non Clinical	Tidak terjadi perubahan INR	Tidak terjadi perubahan INR

Tabel 2. Kriteria tingkat kejadian interaksi Herbal – Warfarin (Holbrook, et al., 2005)

Tingkat Kejadian	Kriteria
I (<i>Highly Probable</i>)	A, B, C dan satu atau lebih D – G
II (<i>Probable</i>)	A, B, dan satu atau lebih C – G
III (<i>Possible</i>)	A dan satu atau lebih B – G
IV (<i>Doubtful</i>)	A saja atau kombinasi B – G

A : Apakah waktu pemberian memungkinkan interaksi farmakologis?

B : Dilakukan tes laboratorium (INR, Waktu Prothrombin, trombotest)?

C : Apakah faktor potensial yang akan memengaruhi farmakokinetik atau farmakodinamik dijelaskan dengan baik?

D : Apakah respon yang sama terjadi pada penggunaan herbal sebelumnya?

E : Apakah terdapat hubungan antara dosis terhadap interaksi herbal?

F : Apakah dilakukan percobaan berulang pada subjek dan kejadian sama terulang?

G : Apakah terdapat bukti objektif ?

Notes:

A : Pada studi pasien harus mengkonsumsi warfarin pada dosis stabil, herbal dikonsumsi secara rutin pada dosis yang biasa digunakan. Untuk studi pada volunteer, subjek harus menerima warfarin saja dan kombinasi warfarin – herbal untuk periode yang sama.

B : Pada pasien, perubahan variabel koagulasi harus diluar terapeutik range. Sedangkan studi pada volunteer perubahan minimal 20% dibutuhkan pada parameter koagulasi. Untuk simpulan “tidak terdapat interaksi” tidak boleh terjadi perubahan variabel yang signifikan secara statistik.

C : Faktor seperti makanan, obat – obatan atau kondisi kesehatan tertentu terutama penyakit liver harus dipertimbangkan sebagai faktor yang mempengaruhi efek.

D : Pada studi pasien, hasil yang sama harus didapatkan pada waktu sama ketika interaksi dilaporkan.

E : Perubahan dosis herbal yang dikonsumsi berhubungan dengan perubahan variabel koagulasi.

- F : Herbal yang berinteraksi harus dikonsumsi secara simultan dengan warfarin pada dua atau lebih percobaan dan efek yang dihasilkan harus sama.
- G : Bukti objektif lain yang menyebabkan perubahan kadar warfarin atau dependen faktor pembekuan vitamin K (II, VII, IX, atau X).

Bawang Putih (*Allium sativum*)

Bawang putih disebutkan memiliki khasiat untuk kesehatan kardiovaskular. Penggunaan bawang putih bersamaan dengan warfarin atau antikoagulan diasosiasikan dengan penurunan agregasi platelet dan perpanjangan pendarahan. Terdapat kekhawatiran penggunaan herbal bawang putih dengan warfarin akan meningkatkan efek antikoagulasi dari warfarin (Abdul, et al., 2000).

Terdapat sebuah kasus dimana seorang pasien dalam terapi warfarin mengkonsumsi suplemen bawang putih yang menyatakan bahwa konsumsi bawang putih bersamaan dengan warfarin menaikkan nilai INR dan menyebabkan pendarahan. Seorang pasien mengalami peningkatan INR dua kali lipat dan menderita hematuria selama 8 minggu setelah mengkonsumsi ekstrak bawang putih setiap hari. Setelah penghentian konsumsinya nilai INR pasien kembali normal. Pada kasus lain seorang pasien yang menjalani terapi warfarin juga mengalami kenaikan INR sebanyak dua kali lipat setelah mengkonsumsi enam tablet Kwai Galic setiap hari (Williamson, et al., 2009).

Pada sebuah studi yang mempelajari interaksi ekstrak bawang putih dengan warfarin pada 12 volunteer sehat menyatakan bahwa tidak ditemukan efek yang signifikan terhadap farmakokinetik maupun farmakodinamik dari warfarin (Abdul, et al., 2000). Hasil yang sama juga didapat pada sebuah studi *placebo-controlled* pada pasien yang mengkonsumsi ekstrak bawang putih dan warfarin secara bersamaan tidak ditemukan perubahan yang signifikan terhadap efek farmakologis warfarin baik pada placebo maupun warfarin (Macan, et al., 2006).

Namun, pada sebuah studi yang dilakukan terhadap empat subjek dengan gen VKORC1 menunjukkan terdapat interaksi farmakodinamik dengan bawang putih yang menginduksi penurunan efek farmakologis warfarin. Sampai saat ini ekstrak bawang putih masih digunakan sebagai terapi sampingan bagi pasien dalam terapi warfarin dikarenakan keuntungannya terhadap kesehatan kardiovaskular (Ramsay, et al., 2005).

Sehingga, apabila mengkonsumsi herbal ini bersamaan dengan terapi warfarin sebaiknya dilakukan monitoring terhadap nilai INR (Kannar, et al., 2001). Studi lebih

jauh perlu dilakukan untuk mengetahui mekanisme interaksi herbal-warfarin ini. Karena terdapat pernyataan yang berbeda pada beberapa studi, interaksi ini dikategorikan *possible (level III)* dengan efek major yang perlu diwaspadai.

Danshen (*Salvia miltiorrhiza*)

Danshen merupakan obat herbal tradisional yang digunakan untuk meningkatkan sirkulasi darah dan banyak digunakan sebagai obat untuk penyakit kardiovaskular seperti jantung koroner, hiperlipidemia dan cerebrovascular (Zhou, et al., 2005).

Efek Danshen terhadap farmakokinetik dan farmakodinamik warfarin pada tikus telah dilaporkan secara ekstensif. Danshen dilaporkan menaikkan konstanta laju absorpsi, AUC maksimum, dan waktu paruh eliminasi namun menurunkan eksresi dan volume distribusi baik R dan S warfarin. Sehingga, respon antikoagulan dari warfarin akan naik ketika dikonsumsi bersama dengan danshen. Selain itu, Danshen akan meningkatkan efek farmakologi warfarin dengan memperpanjang waktu prothrombin sebagai indikator antikoagulasi (Chan, et al., 1995).

Studi terbaru menunjukkan bahwa senyawa tanshinones dari Danshen menghambat hidrosilasi warfarin hydroxylation dan menaikkan konsentrasi

steady-state plasma dari warfarin (Wu & Yeung, 2010). Tanshinones menghambat metabolisme warfarin baik secara *in vitro* dan *in vivo* pada tikus. Meskipun, pada suatu studi disebutkan bahwa ekstrak air danshen pada dosis normal tidak mengubah farmakokinetik dan farmakodinamik warfarin pada tikus sehat (Chu, et al., 2011).

Sementara itu, pada studi klinis terdapat tiga kasus over-antikoagulasi dan pendarahan dilaporkan akibat penggunaan bersama warfarin dan danshen. Pada suatu kasus INR pasien yang mengkonsumsi warfarin dan danshen secara bersamaan meningkat secara signifikan. Seorang pasien berusia 62 tahun yang secara rutin mengkonsumsi warfarin memiliki peningkatan INR hingga lebih dari 8,4 setelah mengkonsumsi ekstrak danshen selama dua minggu. Pada kasus lain setelah konsumsi danshen selama tiga hari seorang pasien berusia 66 tahun yang sudah setahun mengkonsumsi warfarin 2 – 2,5mg/hari mengalami pendarahan hingga harus dilarikan ke rumah sakit dengan kenaikan INR dari 2 menjadi 5,5 (Beikang, et al., 2014).

Hingga saat ini belum terdapat studi yang meneliti bagaimana interaksi danshen dan warfarin pada orang sehat. Sehingga, interaksi warfarin dan danshen ini dapat dikategorikan *probable* dengan tingkat keparahan *major*.

Penggunaan herbal ini bersamaan dengan warfarin sebaiknya dihidari atau perlu diawasi oleh tenaga kesehatan, salah satu caranya adalah dengan monitoring nilai INR pasien secara berkala.

Ginseng (Panax ginseng)

Ginseng (*Panax ginseng*) digunakan sebagai herbal untuk menjaga daya tahan tubuh (Williamson, et al., 2009). Pada sebuah studi secara in vitro disebutkan bahwa beberapa komponen dari *Panax ginseng* menghambat agregasi platelet dan formasi thromboxane (Zhu, et al., 1999).

Terdapat sebuah kasus yang melaporkan bahwa pada pasien laki-laki berusia 47 tahun yang mengkonsumsi warfarin selama 9 bulan memiliki rentang INR 3 – 4 selama 2 minggu mengkonsumsi kapsul ginseng tiga kali sehari memiliki penurunan INR hingga 1,5. Kemudian setelah penghentian konsumsi ginseng nilai INR naik kembali menjadi 3,3 dalam selang waktu 2 minggu. Pada pasien lain terjadi penurunan INR menjadi 1,4 dengan thrombosis (Rosado, 2003). Ini mengindikasikan ginseng kemungkinan menghambat agregasi platelet dan pembentukan tromboxan.

Meskipun begitu, pada sebuah studi yang dilakukan terhadap 12 volunteer sehat pemberian kapsul berisi ekstrak ginseng 1gram 3 kali sehari selama 2 minggu tidak mempengaruhi efek farmakodinamik

maupun farmakokinetik warfarin setelah pemberian dosis tunggal 25 mg warfarin (Jjang, et al., 2004).

Studi pada tikus juga menyatakan bahwa tidak ada efek terhadap laju absorpsi atau eliminasi dan waktu prothrombin setelah pemberian warfarin dan ginseng secara dosis tunggal. Pada studi lain yang dilakukan terdapat 25 pasien dengan *cardiac valve replacement* yang sedang dalam terapi warfarin diberikan 1 gram ekstrak *panax ginseng* atau placebo tidak menunjukkan perbedaan yang berarti nilai INR nya (Lee, et al., 2010). Selain itu, mekanisme pasti penurunan efek warfarin dengan pemberian ginseng ini masih harus diteliti lebih lanjut, sehingga interaksi ini dapat dikategorikan *possible* dengan efek *major* karena pada sebuah kasus interaksinya menghasilkan efek thrombosis yang dapat berakibat fatal.

Jahe (Zingiber officinale)

Jahe memiliki efek antiinflamasi, antispasmodik dan aktivitas antiplatelet (Ali, et al., 2008). Terdapat satu kasus yang menyatakan bahwa terjadi kenaikan INR yang signifikan pada seorang pasien wanita yang mengkonsumsi warfarin dengan akar jahe secara bersamaan. Namun, pada kasus ini tidak dijelaskan faktor lain yang mungkin dapat mempengaruhi efek yang dihasilkan (Jiang, et al., 2005).

Pada sebuah studi pada 12 volunteer sehat yang diberikan 25mg warfarin selama 7 hari kemudian diberikan herbal jahe pada dosis yang direkomendasikan selama 7 hari. Hasilnya tidak terdapat interaksi yang signifikan antara warfarin dengan jahe yang menyebabkan perubahan farmakodinamik maupun farmakokinetik dari warfarin (Jiang, et al., 2005). Laporan kasus interaksi antara jahe dan warfarin masih terbatas. Interaksi yang mungkin terjadi antara jahe dan warfarin dapat dikategorikan *doubtful* dengan tingkat keparahan *moderate*.

Soya (Glycine max)

Meskipun kedelai tidak digunakan sebagai obat herbal. Namun, kedelai banyak dikonsumsi sebagai suplemen yang bermanfaat untuk kesehatan kardiovaskular, mencegah peningkatan arterosklerosis, termasuk menurunkan kadar kolesterol, LDL dan Trigliserida.

Dalam sebuah kasus disebutkan terdapat penurunan nilai INR pada pasien hypertriglyceridemia yang sedang menjalankan terapi dengan warfarin dan mengkonsumsi protein kedelai dalam bentuk susu kedelai. Meskipun tidak terdapat studi pada hewan maupun manusia sehat kejadian *adverse reaction* berupa penurunan nilai INR terjadi pada pasien yang mengkonsumsi susu kedelai secara kontinu selain itu, nilai INR ini akan meningkat setelah penghentian konsumsi

susu kedelai. Tidak dilakukan pengujian ulang pada kasus ini dikarenakan adanya resiko iskemik dan penolakan dari pasien (Cambria-Kiely, 2002).

Pada kasus ini telah dilakukan eliminasi terhadap faktor yang memiliki kemungkinan mempengaruhi nilai INR seperti dosis warfarin, penyimpanan obat, resep yang baru, peningkatan konsumsi vitamin K, konsumsi alkohol dan perubahan aktivitas fisik. Namun, tes terhadap parameter farmakokinetiknya belum dilakukan (Cambria-Kiely, 2002).

Berdasarkan studi yang ada soya dapat dikategorikan *probable* dengan tingkat keparahan *moderate*. Sehingga konsumsinya dengan terapi warfarin sebaiknya dihindari.

St John's Worth (Hypericum perforatum)

St John's Worth (SJW) telah banyak digunakan sebagai obat untuk mengobati ansietas dan depresi (Rey & WalterG, 1998). Interaksi antara St John's Worth (SJW) dengan warfarin telah dilaporkan pada empat kasus secara spontan. Keempat kasus menunjukkan penurunan efek farmakologis dari warfarin pada pemakaian bersama warfarin dengan SJW . Kemudian, terdapat 22 kasus yang juga dilaporkan memiliki interaksi sehingga menghasilkan perubahan nilai INR dengan penurunan INR sebagai efek yang paling

sering dihasilkan (Greenblatt & Moltke, 2005).

Secara farmakologi bentuk S-enantiomer dari warfarin merupakan bentuk aktif yang memiliki efek farmakologi dan dimetabolisme oleh CYP2C9. Konsumsi SJW ini disebutkan dapat menginduksi metabolisme warfarin oleh CYP2C9 sehingga efek farmakologi yang berkurang yang ditandai dengan penurunan nilai INR pasien (Gurley, et al., 2008). Dalam sebuah studi pada 12 orang volunteer sehat disebutkan bahwa SJW menaikkan ekskresi warfarin dan terdapat penurunan AUC sebesar 20% pada pemberian warfarin secara single dose. Interaksi yang ada bersifat menurunkan INR dan dapat menurunkan efektivitas warfarin sehingga penyesuaian dosis perlu dilakukan (Henderson, et al., 2002; Jjang, et al., 2004). Oleh karena itu SJW berdasarkan tingkat kejadian dikategorikan *highly probable* dengan tingkat keparahan minor ke moderate. Sehingga penggunaan bersamaan dengan warfarin perlu dihindari.

Teh Hijau (Camellia sinensis)

Teh hijau (*Camellia sinensis*) yang kaya akan antioksidan dipercaya dapat mencegah beberapa penyakit seperti kanker dan menurunkan tekanan darah, manajemen berat badan dan menjaga kesehatan kardiovaskular (Kuriyama, et al., 2006).

Teh Hijau telah dilaporkan memiliki kandungan vitamin K yang tinggi (Booth, et al., 1993). Dalam 100 gram daun kering teh hijau mengandung sebanyak 1428 μg vitamin K. Sedangkan dalam seduhan teh nya mengandung sekitar 0.03 μg vitamin K tiap 100 g seduhan teh (Booth, et al., 1995).

Efek antagonis dari teh hijau terhadap warfarin dilaporkan berdasarkan kandungan vitamin K nya yang tinggi berlawanan dengan mekanisme warfarin yang menghambat vitamin K yang merupakan prekursor pembekuan darah (Werba, et al., 2018).

Bagaimapun juga sampai sekarang hanya terdapat satu kasus yang menyatakan terdapat interaksi antara teh hijau dengan warfarin yang menyebutkan pada seorang pasien laki-laki berusia 44 tahun yang mengkonsumsi warfarin 7,5 mg setiap hari kemudian mengkonsumsi 0,5 -1 galon teh hijau mengalami penurunan INR secara signifikan dari 3.79 menjadi 1.37 dan nilai INR nya naik kembali menjadi 2,55 setelah penghentian konsumsi teh hijau ini, data farmakokinetik dari studi ini tidak dilakukan (Taylor & Wilt, 1999).

Meskipun kasus ini sudah banyak disitasi belum ada penelitian lebih lanjut yang mendukung hasil observasi pada studi ini (Cheng, 2007). Berdasarkan studi yang telah dilakukan interaksi antara teh hijau dan warfarin ini dapat dikategorikan

Doubtful dengan efek *moderate* dan sebaiknya dilakukan studi lebih lanjut

untuk mengetahui interaksi yang terjadi.

Tabel 3. Rangkuman Interaksi Herbal – Warfarin berdasarkan bukti klinis

Nama Herbal	Efek Klinis	Keparahan	Tingkat Kejadian
Bawang Putih (<i>Allium cepa</i>)	Potensiasi	Major	III (Possible)
Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	Potensiasi	Major	II (Probable)
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	Inhibisi	Major	III (Possible)
Jahe (<i>Zingiber officinale</i>)	Potensiasi	Moderate	IV (Doubtful)
Soya (<i>Glycine max</i>)	Inhibisi	Moderate	II (Probable)
St John's Worth (<i>Hypericum perforatum</i>)	Inhibisi	Moderate	I (Highly Probable)
Teh Hijau (<i>Camellia sinensis</i>)	Inhibisi	Moderate	IV (Doubtful)

SIMPULAN

Terdapat tujuh herbal yang diidentifikasi mengenai interaksinya dengan warfarin pada artikel ini. Terdapat satu herbal yang dikategorikan Level I (*highly probable*) yaitu St John's Worth, dua herbal dalam kategori Level II (*probable*) yaitu Danshen dan Soya, dua herbal dalam kategori Level III (*Possible*) yaitu Ginseng dan Bawang putih dan dua herbal lain dalam kategori Level IV (*Doubtful*) yaitu Jahe dan Teh hijau. Herbal yang diidentifikasi memiliki range keparahan major hingga moderate. Berdasarkan tingkat kejadian (*level of causation*) sebaiknya herbal dalam kategori level I dan II terutama memiliki tingkat keparahan *major* dan *moderate* dihindari penggunaannya bersama dengan warfarin sedangkan herbal pada level III dan IV sebaiknya dilakukan monitoring

terhadap nilai INR. Terapi herbal bersamaan dengan terapi farmakologi sebaiknya dilakukan dalam pengawasan dokter dan apoteker yang bertanggung jawab agar meminimalkan kejadian *adverse drug reaction* pada pasien.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Ahmad Muhtadi, M. Si. sebagai dosen pembimbing yang telah membimbing serta memberikan kritik dan saran selama penulisan *review* jurnal ini.

DAFTAR PUSTAKA

Abdul, M. et al., 2000. Pharmacodynamic Interaction of Warfarin with Cranberry but not Garlic in Healthy Subject. *British Journal of Pharmacology*, Volume 154, pp. 1691 - 1700.

- Ali, B., Blunden, G., Tanira, M. O. & Nemmar, A., 2008. Some Phytochemical, Pharmacological and Tixocological Properties of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), pp. 409 - 420.
- Ansell, J. et al., 2004. The Pharmacology and Management of Vitamin K antagonis : The Seventh ACCP Conference on Antitrombotic and Thombolytic Theraphy. *Chest*, pp. 126 : 204S - 233S.
- Beikang, G., Zhang, Z. & Zuo, Z., 2014. Updates on the Clinical Evidenced Herb-Warfarin Interactions. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, pp. 1 - 18.
- Bone, K., 2008. Potential Interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs : What is the Evidence?. *Molecular Nutrition and Food Research* , 52(7), pp. 764 - 771.
- Booth, S., Madabushi , H. T., Davidson, K. W. & Sadowski , J. A., 1995. Tea and Coffe Brews are Not Dietary Sources of Vitamin K (Pgyloquinone). *Journa; of the American Diabetic Association*, 95(1), pp. 82 - 83.
- Booth, S., Sadowski, J., Weihrauch, J. & Ferland , G., 1993. Vitamin K (Phylloquinone) content of food : A Provisional Table. *Journal of Food Compositin and Analysis* , 6(2), pp. 109 - 120.
- Cambria-Kiely, J. A., 2002. Effect of Soy Milk on Warfarin Efficacy. *Ann Pharmacother*, Volume 36, pp. 1893 - 1896.
- Chan, K., Lo, A., Yeung, J. & Woo, K., 1995. The effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on Warfarin Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Warfarin Enantiomers in Rats. *Journal Pharmacy and Pharmacology*, Volume 47, pp. 402 - 406.
- Cheng, T., 2007. Green Tea May Inhibit Warafirin. *International Journal Of Cardiology*, Volume 115, p. 236.
- Chu, Y. et al., 2011. The Effect of Compound Danshen Dripping Pills, A Chinese Herb Medicine on The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Rats. *Journal Ethnopharmacol*, Volume 137, pp. 1457-1461.
- Gohil, K. J. & Patel, J., 2007. Herb-Drug interaction a review and study based on assessment of clinical case reports in literature. *Indian Journal of Pharmacology* , 39(3), pp. 129 - 139.
- Gong, I. Y. et al., 2011. Clinical and genetic determinants of Warfarin Pharmacokinetics and Pharmacodinamics during Treatment Initiation. *PloS ONE*, 6(11), pp. 1 - 12.
- Greenblatt, D. & Moltke, L. V., 2005. interactionn of Warfarin with Drugs, Natural Substance and foods. *Journal of Clinical Pharmacology*, 45(2), pp. 127-132.
- Gurley, B. J., Swain, A., Hubbard, M. A. & et.al, 2008. Clinical assesment of CYP2D6-mediated herb-drug Interaction in Human : Effects of Milk Thistle, Black Cohosh, Goldenseal, Kava kava, St John's Wort and Echinacea. *Molecular Nutrition and Food Research* , 52(7), pp. 755 - 763.
- Henderson, L., Yue, . Q. Y., Bergquist , C. & Gerden , B., 2002. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol.*, Volume 54, p. 349–356.
- Hirsh J, D. J., 2001. Oral antikoagulant : Mecanism of action, Clinical effectiveness and optimal

- therapeutic range. *Chest*, Volume 119(1), pp. 8S - 21S.
- Holbrook, A., Pereira, J., Labiris, R. & et.al, 2005. Systematic overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Archives of Internal Medicine* , 165(10), pp. 1095 - 1106.
- Itokawa H, S. Q., 2008. Recent Advances in the Investigation of Curcuminoid. *Chinese Medicine*, 3(11), pp. 1 - 13.
- Jiang, X., Wliams, K., Liauw, W. S. & et.al, 2005. Effect of Glnkgo and Ginger on The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Healthy Subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(4), pp. 425 - 432.
- Jjang, X. et al., 2004. Effect of ST Jhon's wort and Ginseng on The Pharmacokinetics and Pharmacodynamic of Warfarin in Health Subjects. *British Journal Clinical Pharmacology* , Volume 57, pp. 592 - 599.
- Kannar, D., Wattanapenpaiboon, N., Savige, G. & Wahlqvist, M., 2001. Hypercholesterolemic effect of an enteric-coated Garlic Supplement. *Journla American Collage Nutrition*, Volume 20, pp. 225 - 231.
- Kocher, A., Schiboor, C. & Frank , J., 2015. Curcuminoid Drug Interaction. *Ernahtungs Umschau*, 62(11), pp. 188 -195.
- Kuriyama, S., Shimadzu, T., Ohmori, K. & et.al, 2006. Green Tea Consumption and Mortality Due to Cardiovascular Diasease, Cancer, and All causes in Japan : The Ohsaki Study. *JAMA*, 296(10), pp. 1255 - 1265.
- Lee, Y. H. et al., 2010. Interaction Between Warfarin and Korean Red Ginseng in patients with Cardiac Valve Replacement. *International Journal of Cardiology*, 145(2), pp. 275 - 276.
- Macan, H. et al., 2006. Aged Garlic Extract maybe safe for patients on Warfarin Theraphy. *Journal Nutrition*, Volume 136, pp. 793s - 795s.
- Nutescu, E., Shapiro, N., Chevalier, A. & Amin, A., 2005. A Pharmacoloc Overview of Current and Emerging Anticoagulant. *Cleve. Clin. Journal Medicine*, Supplement 1(72), pp. S2-S6.
- Nutescu, E., Shapiro, N. L., Ibrahim, S. & West, P., 2006. Warfarin and Its Interaction with Food, Herbs and Other Dietary Supplements. *Expert Opin. Drug Saf*, Volume 5, pp. 433 - 451.
- Pellagatti, T. & T. M., 2017. Warfarin Personalized Dosage : Re-compounding for a More Suitable Theraphy and Better Compliance. *Int J Pharm Compd* , Volume 21 (3), pp. 247 - 250.
- Ramsay, N., Kenny , M., Davies, G. & Patel , J., 2005. Complimentary and Alternative Medicine use among Patients starting warfarin. *Britich Journal Haematology* , Volume 130, pp. 777 - 780.
- Rey, J. & WalterG, 1998. Hypericum perforatum (St John's Wort) depression: pest or blessing?. *MJA*, Volume 169, pp. 583 - 586.
- Rosado, M., 2003. Thrombosis of Prostetic Aortic Valve Discloling a Hazardous Interaction between Warfarin and Commercial Ginseng Product. *Cardiology*, 99(2), p. 111.
- Taylor, J. & Wilt , V., 1999. Probable antagonism of Warfarin by Green Tea. *Ann Pharmacotherapy*, Volume 33, pp. 731 - 734.
- Tsai, H. et al., 2013. "A review of potential harmful interactions between anticoagulant/antiplatelet action in

- Chinese Herbal Medicine. *PLoS ONE*, 8(5).
- Werba, J. P. et al., 2018. Update of Green Tea Interaction with Cardiovascular Drug and Putative Mechanism. *Journal Food and Drug Analysis*, Volume 26, pp. 72s - 77s.
- Williamson, E., Driver, S. & Baxter, K., 2009. *Stockley's Medicines Interactions*. 1st ed. London: Pharmaceutical Press.
- Wu, W. & Yeung, J., 2010. Inhibition of Warfarin Hydroxylation by Major Tanshinones of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) in the rat in vitro and in vivo. *Phytomedicine*, Volume 17, pp. 219 - 226.
- Zhou, L., Zuo, Z. & Chow, M. S. S., 2005. Danshen : An Overview of Its Chemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics, and Clinical Use. *Journal of Clinical Pharmacology*, Volume 45, pp. 1345 - 1359.
- Zhu, M. et al., 1999. Possible Influences of Ginseng on The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51(2), pp. 175 - 180.