

Review

by Restu Amelia Apriyandi

Submission date: 01-Jun-2020 05:25PM (UTC+0700)

Submission ID: 1335820070

File name: Revisi_2_tanpa_dapus_Artikel_Review_Restu.docx (61.39K)

Word count: 3500

Character count: 23147

EFEK SAMPING PENGGUNAAN WARFARIN PADA STUDI KLINIS

Restu Amelia Apriyandi, Irma Melyani Puspitasari, Norisca Aliza Putriana

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

Restuameliaa@gmail.com

ABSTRAK

Warfarin merupakan salah satu obat yang digunakan untuk mengobati dan mencegah trombosis dalam berbagai keadaan klinis. Penggunaan obat ini dapat menyebabkan permasalahan apabila digunakan dalam dosis yang tidak tepat. Masalah yang timbul dari penggunaan warfarin adalah akibat dari variasi respon antar individu, sehingga sulit untuk mendapatkan dosis yang tepat bagi setiap pasien. Hal ini menyebabkan efek samping obat. Artikel merupakan studi literatur yang bertujuan untuk mengetahui berbagai efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan warfarin pada studi klinis dalam 5 tahun terakhir. Pencarian literatur menggunakan basis data elektronik PubMed dilakukan pada bulan Mei 2020. Dua belas studi diidentifikasi dari 42 studi yang ditemukan. Efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan warfarin pada studi klinis diantaranya yaitu terjadi perdarahan, nekrosis kulit, vaskulitis leukositoklastik, gangguan sendi non hemoragik, osteoporosis, gangguan ginjal, eosinophilia, dan mortalitas-morbiditas tinggi. Perdarahan dan nekrosis kulit merupakan efek samping yang paling banyak terjadi.

Kata Kunci: Warfarin, efek samping, pendarahan, studi literatur

ABSTRACT

Warfarin is a drug used to treat and prevent thrombosis in a variety of clinical settings. The use of this drug can cause problems when used in the wrong dosage. Problems arising from the use of warfarin are the result of variations in responses between individuals, making it difficult to get the right dose for each patient. This causes the side effects of the drug. The article is a literature study that aims to find out various side effects caused by the use of warfarin in clinical studies in the last 5 years. A literature search using the PubMed electronic database was

conducted in May 2020. Twelve studies were identified from 42 studies found. Side effects caused by the use of warfarin in clinical studies include bleeding, skin necrosis, leukocytoclastic vasculitis, non-hemorrhagic joint disorders, osteoporosis, kidney disorders, eosinophilia, and high mortality-morbidity. Bleeding and skin necrosis is the most common side effect.

Kata Kunci: Warfarin, Side Effect, bleeding, literatur study

PENDAHULUAN

Warfarin merupakan obat antikoagulan yang umumnya digunakan dalam praktik umum untuk mengobati dan mencegah trombosis dalam berbagai keadaan klinis.(1) Warfarin bekerja pada hati untuk mengurangi jumlah protein dalam darah yang memungkinkan darah menggumpal.(2) Warfarin memberikan efek antikoagulan dengan mengurangi sintesis faktor koagulasi dan berhubungan dengan vitamin K.(3)

Masalah utama dari penggunaan warfarin adalah variasi respon antar individu yang sangat tinggi, sehingga sulit untuk mendapatkan dosis yang tepat bagi setiap pasien.(4) Hal ini kemudian berakibat banyak pada banyaknya kasus **DRP** (*drug related problem*) dalam bentuk reaksi merugikan dari obat (*adverse drug reaction*) atau **efek samping obat**.(4)

Efek Samping Obat/ESO adalah suatu respon yang merugikan dan tidak diinginkan terhadap obat dan terjadi pada dosis digunakan manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik.(5) **Efek samping obat** perlu dimonitoring dan dilaporkan oleh tenaga kesehatan, hal ini bertujuan untuk mendeteksi kemungkinan terjadinya **ESO yang serius dan jarang terjadi**.(5) Artikel ini bertujuan mengetahui berbagai efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan warfarin.

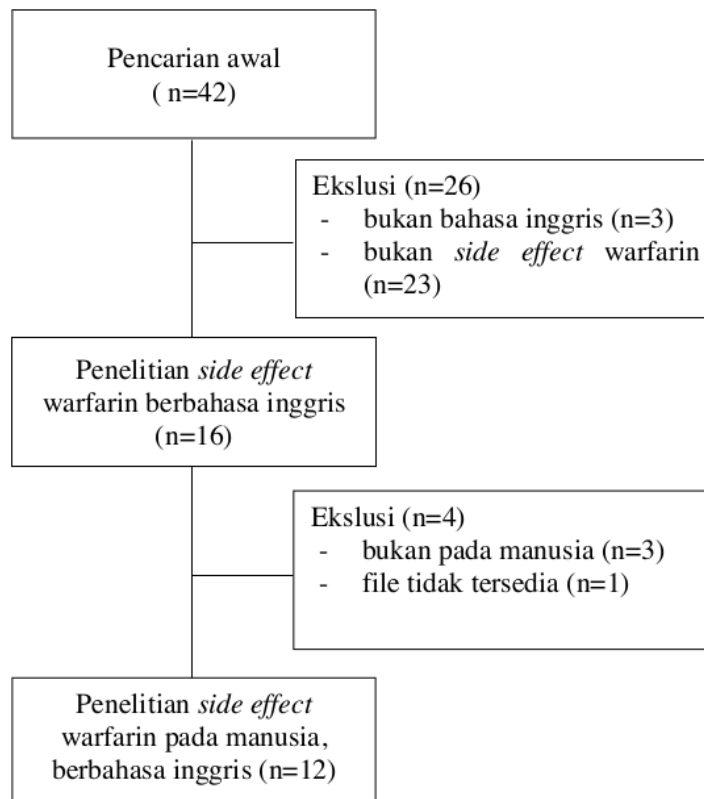
METODE

Studi literatur dilakukan dengan pencarian literatur pada basis data elektronik PubMed dengan kurun waktu publikasi 5 tahun terakhir menggunakan kata kunci “Warfarin”, “Side Effect”, “not Review”. Detail pencarian yaitu (((“warfarin”[MeSH Terms] OR “warfarin”[All Fields]) AND (side[All Fields] AND effect[All Fields])) NOT (“review”[Publication Type] OR

"review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])) AND ("2015/05/17"[PDat] : "2020/05/14"[PDat]). Jumlah artikel yang didapat pada pencarian awal yaitu 42 artikel, kemudian dilakukan skrining dengan kriteria inklusi yaitu artikel yang membahas efek samping penggunaan warfarin, artikel dalam bahasa inggris, studi klinis, dan waktu publikasi 5 tahun terakhir.

HASIL

Hasil pencarian literatur dalam bentuk bagan alir ditunjukkan di Gambar 1. Pada pencarian awal literatur didapatkan 42 artikel penelitian, terdapat 30 artikel yang diekskusi setelah dilakukan skrining melalui judul dan abstrak. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu sebanyak 12 artikel terdapat pada tabel 1. Artikel yang didapat merupakan artikel yang dipublikasikan dari Mei 2015 hingga Mei 2020. Tipe studi artikel yang dipilih yaitu *clinical trial* dan *case report*.



Gambar 1. Bagan Alir Pencarian Literatur

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelusuran literatur didapatkan hasil efek samping yang dapat ditimbulkan akibat penggunaan warfarin, dapat dilihat pada tabel 2. Efek samping penggunaan warfarin yang diantaranya yaitu terjadi perdarahan, nekrosis kulit, vaskulitis leukositoklastik, gangguan sendi non hemoragik, osteoporosis, gangguan ginjal, eosinophilia, dan mortalitas-morbiditas tinggi.

Perdarahan

Salah satu efek samping obat yang paling berbahaya yaitu perdarahan. Terjadinya perdarahan dapat dilihat dengan beberapa gejala seperti mimisan, gusi berdarah, feses hitam, urin berdarah, perdarahan pada saluran cerna, dan memar.(6) Perdarahan merupakan efek samping utama warfarin.(1)

Suatu studi di Polandia melakukan analisis terhadap reaksi merugikan pada data farmakoterapi pasien yang menunjukkan reaksi tersebut merupakan hasil dari kombinasi antidepresan dan obat kardiovaskular. Efek samping yang timbul akibat kombinasi antidepresan dan warfarin terjadi pada kombinasi vortioxetine-warfarin dan kombinasi trazadone-warfarin. Kombinasi vortioxetine-warfarin menyebabkan komplikasi hemoragik (mimisan dan perdarahan dari saluran kemih), terjadi blockade transporter serotonin pada trombosit akibat aksi vortioxetine sehingga terjadi penurunan koagulasi. Kombinasi trazadone-warfarin menyebabkan trombosis perifer, belum ditemukan mekanisme terjadinya, kemungkinan disebabkan oleh perubahan dalam pengikatan warfarin dengan protein plasma.(7) Dalam kasus pengobatan dengan SSRI atau SNRI dan warfarin, risiko tambahan hemoragik mungkin disebabkan oleh penghambatan metabolisme warfarin (CYP450: CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4) dan akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi dalam darah. Risiko tertinggi dari interaksi ini menyangkut fluvoxamine, fluoxetine dan paroxetine, sedangkan risiko terkecil dikaitkan dengan penggunaan sertraline dan venlafaxine.(8)

Suatu studi di Finlandia dengan partisipan yaitu pasien perawatan primer yang tinggal di rumah berusia >65 tahun (N = 3039) yang mengalami diabetes tipe dua dan yang tidak mengalami diabetes. Untuk mengumpulkan data, catatan pasien perawatan primer elektronik, kuesioner kesehatan terstruktur dan pemeriksaan kesehatan terstruktur yang dilakukan oleh dokter digunakan. Data lengkap tersedia dari 358 pasien, 182 (50,8%) dari yang menderita

diabetes tipe 2 dan 176 (49,2%) yang tidak menderita diabetes. Interaksi obat-obat dan risiko efek samping obat dievaluasi. Hasil yang didapatkan tidak ada perbedaan signifikan dalam frekuensi interaksi obat-obat atau risiko efek samping obat pada orang dengan diabetes dan tanpa diabetes. Ada satu interaksi yang relevan secara klinis ditemukan pada 81 (44,5%) orang dengan diabetes dan 73 (41,5%) orang tanpa diabetes. Obat yang paling umum menyebabkan interaksi termasuk obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan warfarin. Interaksi dengan warfarin lebih umum pada penderita diabetes berkaitan dengan prevalensi penyakit jantung tinggi dan penggunaan agen antitrombotik pada penderita diabetes. Dari populasi penelitian yang menggunakan warfarin, 25,3 % orang dengan diabetes dan 21,0% orang tanpa diabetes memiliki risiko tinggi untuk perdarahan.(9) Frekuensi risiko perdarahan yang sedikit lebih tinggi di antara penderita diabetes mungkin merupakan konsekuensi dari frekuensi interaksi warfarin yang lebih tinggi. Penggunaan warfarin dan warfarin bersamaan obat lain, misalnya antiplatelet atau analgesik, telah dikaitkan dengan lebih banyak kejadian hemoragik.(10)

Suatu studi di Italia menunjukkan bahwa warfarin dapat menyebabkan perdarahan intrakranial (ICH), peneliti melibatkan pasien yang menerima terapi antikoagulasi dengan antagonis vitamin K (VKA) untuk *non-valvular atrial fibrillation* (NVAF) selama lebih dari tiga bulan berturut-turut. Pada 51 kasus ICH, sebagian besar berusia 80 tahun atau lebih (72,5%), ICH selama terapi VKA sering terjadi pada pasien yang sangat tua.(11) *Intracranial haemorrhage* (ICH) adalah komplikasi terapi antikoagulan oral yang paling ditakuti karena tingginya angka kematian dan kecacatan. (12) Tingkat ICH pada pasien yang diobati dengan VKA untuk NVAF berkisar antara 0,25% dan 1,4% pasien-tahun.(13-16) Selain itu, ICH bertanggung jawab untuk sekitar 90% dari kematian terkait perdarahan dan 60% kecacatan pada orang yang selamat.(14,17) Pasien yang mengalami ICH mungkin memiliki kondisi yang belum ditemukan seperti leukoaraiosis, perdarahan mikro, atau deposisi amiloid, yang tidak dapat diidentifikasi kecuali dilakukan *brain imaging*.(18-21)

Suatu studi di Spanyol juga membuktikan efek samping perdarahan. Peneliti melakukan survey pada pasien yang diobati dengan antagonis vitamin K (VKA; acenocoumarol atau warfarin) atau antikoagulan oral antagonis nonvitamin K (NOACs; apixaban, edoxaban, rivaroxaban, etabilis dabigatran). Selama masa studi, didapat 334 pasien setelah dilakukan survei. Setelah diberikan kuisioner kepada pasien, 835 reaksi merugikan dicatat. Ada 12 kasus di

mana reaksi merugikan dapat dianggap parah (perdarahan gastrointestinal, perdarahan rektal, hematuria, dan hemoptisis). Studi ini menunjukkan bahwa risiko perdarahan lebih tinggi pada pasien yang diobati dengan VKA, terutama untuk hematoma subkutan, epistaksis, hematuria, dan hemarthrosis. Reaksi potensial lain harus dipertimbangkan; risiko osteoporosis sangat relevan pada pasien yang diobati dengan VKA.(22)

Nekrosis Kulit

Nekrosis kulit yang diinduksi warfarin (WISN) adalah ³ efek samping yang jarang terjadi namun merupakan efek samping yang parah, biasanya terjadi pada daerah-daerah dengan peningkatan lemak subkutan.(23) Ditemukan tiga studi kasus yang menunjukkan warfarin dapat menginduksi nekrosis kulit.

Studi kasus yang terjadi pada tahun 2017 di USA, seorang wanita (60 tahun) mengalami obesitas dengan riwayat arteri koroner, emboli paru dan DVT, mendatangi unit gawat darurat mengeluhkan sakit luar biasa terkait ekimosis yang tersebar pada beberapa bagian tubuh. Pasien mengonsumsi warfarin, aspirin, ticagrelin. Pasien menjalani kateterisasi jantung, dan ditambahkan konsumsi UFH untuk prosedur ini. Pasien didiagnosis nekrosis kulit yang diinduksi warfarin, warfarin segera dihentikan.(24)

Studi kasus lain pada tahun 2017 di Iran, seorang pria (54 ³ tahun) yang datang ke unit gawat darurat dengan gangren akral dan penis, disertai penggunaan warfarin jangka panjang. Pada saat tiba di gawat darurat, bagian distal (sekitar sepertiga) lengan kanannya bengkak, lunak dan berwarna hitam dan terlihat bula di pergelangan tangan, ekstremitas kanan bawah mengalami edema, dan begitu pula pada bagian penis. Warfarin dihentikan dan koreksi tes koagulasi dilakukan dengan penggantian plasma beku segar dan vitamin K. Temuan histologis dari bagian batang penis mengkonfirmasi nekrosis subtotal dan merupakan area perdarahan dan hematoma.(25)

Studi kasus pada 2019 di New Zealand, seorang wanita (41 tahun) mengalami obesitas dan memiliki psoriasis yang sudah lama kemudian mengalami stroke emboli karena vegetasi katup aorta dan harus menjalani operasi penggantian katup jantung aorta darurat. Proroasis pasien diobati dengan menggunakan etanercept, namun pasien menghentikannya tiga bulan

sebelum *stroke*, dan diganti dengan kortikosteroid topikal. Setelah operasi pasien diobati dengan warfarin, pada hari ketiga setelah operasi, pasien mengalami lesi purpura yang menyakitkan pada tungkai bawah bilateral. Selama beberapa hari berikutnya, lesi berkembang menjadi lepuh berisi darah dengan nekrosis kulit. Pada saat evaluasi dermatologis, psoriasis parah terungkap, dengan skor Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 18 bersama dengan perdarahan ke dalam plak psoriasis pada kedua paha dan di lengan kanan. Selanjutnya, lesi berkembang menjadi nekrosis superfisial. Plak psoriatik pada punggung pasien tidak terpengaruh oleh perdarahan. Pasien didiagnosa WISN (Warfarin-induced skin necrosis) dengan plak psoriasis sehingga warfarin diganti dengan heparin.(23)

Nekrosis kulit yang diinduksi warfarin (WISN) paling sering menyerang wanita paruh baya yang mengalami obesitas. Area keterlibatan merupakan area yang tinggi lemak subkutan seperti perut, paha, payudara, dan bokong. Kondisi yang paling umum muncul dalam 10 hari pertama inisiasi warfarin dengan insiden tertinggi terjadi antara hari tiga hingga enam. Namun, ada beberapa kasus nekrosis kulit yang diinduksi warfarin yang didokumentasikan terjadi berbulan-bulan hingga bertahun-tahun setelah inisiasi warfarin. Nekrosis kulit yang diinduksi warfarin (WISN) berkaitan dengan keadaan hiperkoagulabel seperti defisiensi protein C atau S, defisiensi antitrombin III, mutasi faktor V Leiden, sindrom antibodi antifosfolipid, dan keadaan infeksi.(24)

Dengan prevalensi 0,01% -0,1%, nekrosis kulit yang diinduksi warfarin (WISN) adalah komplikasi yang jarang terjadi dengan morbiditas tinggi.(26) Patogenesis WISN belum sepenuhnya dipahami, tetapi keadaan hiperkoagulabel sementara dapat mengakibatkan pembentukan trombi dalam mikrovaskulatur kulit. Selanjutnya, hipersensitivitas imunologis terhadap warfarin atau efek toksik langsung dari warfarin pada pembuluh kecil adalah mekanisme yang memungkinkan dari WISN.(27) Faktor risiko yang paling umum adalah jenis kelamin perempuan dan obesitas, diikuti oleh kekurangan protein C, protein S, atau antitrombin III.(26)

Nekrosis biasanya bermanifestasi sebagai area ekimosis yang tiba-tiba, nyeri, dan terbatas, yang dapat berkembang menjadi bula hemoragik dalam waktu 24 jam. Eschar kemudian terbentuk, yang akhirnya mengelupas, memperlihatkan nekrosis yang mungkin meluas ke jaringan subkutan.(24)

Vaskulitis Leukositoklastik

Vaskulitis leukositoklastik adalah efek samping yang sangat jarang tetapi berpotensi serius dari pengobatan warfarin. Kesadaran akan kemungkinan efek samping ini dapat menyebabkan penghentian obat lebih dini dan pencegahan komplikasi selanjutnya.(28)

Suatu studi kasus pada tahun 2019 menunjukkan vaskulitis leukositoklastik diinduksi warfarin. Seorang pria (27 tahun) dengan manifestasi gagal jantung dekompensasi akut dan ruam kulit pruritus ekstremitas atas dan bawah selama dua minggu, memiliki riwayat *rheumatic heart disease* dan prostesis katup mitral mekanis. Ekstremitas bawah menunjukkan edema pitting dan *palpable purpura* yang tidak pucat dengan kerak, serta eritema yang ditandai pada dorsa kedua kaki. Lesi purpura yang serupa terjadi pada ekstremitas atasnya, sedangkan wajah, leher, dan *trunk* terhindar. Pasien mengonsumsi warfarin dan aspirin setiap hari sejak melakukan *mitral valve replacement* (MVR) dua tahun sebelumnya dan ditambahkan terapi gagal jantung (furosemide dan digoxin) dan omeprazole ketika manifestasi muncul. Biopsi *punch* kulit 4 mm menunjukkan infiltrat inflamasi perivaskular kulit superfisial, terutama neutrofil dengan leukositosis (tersebar fragmen inti sekunder karyorrhexis neutrofil), dan ekstravasasi sel darah merah; karenanya, diagnosis leukocytoclastic vasculitis (LCV) dikonfirmasi. Leukositoklastik vaskulitis diduga disebabkan oleh penggunaan warfarin, ketika warfarin ditarik terjadi kenaikan INR dan terjadi perbaikan lesi kulit. Diagnosis akhirnya dikonfirmasi ketika pemasangan kembali warfarin mereproduksi lesi kulit dan biopsi kulit menunjukkan bukti vaskulitis leukositoklastik dengan infiltrasi eosinofilik. Sepertiga dari kasus leukositoklastik vaskulitis adalah karena hipersensitivitas obat yang menjadi pengecualian diagnosis dengan berbagai manifestasi, memerlukan indeks kecurigaan klinis yang tinggi.(28)

Secara klinis, vasculitis yang diinduksi warfarin ditandai dengan munculnya ⁵ ruam atau bintik-bintik kecil berwarna merah pada kulit (petechiae) dan ekimosis yang melibatkan ekstremitas bawah yang dengan cepat berkembang menjadi *palpable purpura* yang terkait dengan rasa terbakar, gatal, dan edema. Manifestasi kulit lainnya termasuk nodul, bula hemoragik, dan eritema superfisial.(29)

Gangguan Sendi Non-Hemoragik

Arthralgia terisolasi tanpa efek samping hemoragik dianggap sebagai reaksi obat VKA yang sangat jarang. Suatu studi di Perancis dengan partisipan pasien dengan gangguan sendi dan mengonsumsi VKA dan tidak memiliki penyakit rematik, gangguan sendi hemoragik, purpura vaskular, tidak adanya arthralgia selama ADR, dan tidak adanya peran kausal yang jelas untuk VKA. Data tentang pasien, penggunaan VKA, dan gangguan sendi yang dirasakan dikumpulkan. Ditemukan 61 laporan dengan rasio pria : wanita yaitu 1 : 18 dan median usia 60. Fluindione, warfarin, dan acenocoumarol masing-masing dicurigai pada 42, 12, dan 7 kasus. Arthralgia dilaporkan pada 47 kasus (77%), arthritis pada 9 kasus (15%), capsulitis dalam 3 kasus (5%), dan bursitis dalam 2 kasus (3%). Penurunan intensitas gejala sendi diamati pada 30 kasus. Dalam 3 kasus, reintroduksi VKA yang sama menyebabkan kambuhnya gejala. VKA dapat terlibat dalam arthralgia atau arthritis tanpa adanya perdarahan, kemungkinan reaksi obat yang merugikan ketika dihadapkan dengan gangguan sendi terjadi pada pasien segala usia yang menggunakan VKA.(30)

Fluindione, warfarin, dan acenocoumarol merupakan VKA yang saat ini tersedia di Perancis, semuanya menghambat reduktase epoksida vitamin K, yang mengaktifkan faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K. Oleh karena itu, VKA pertama-tama memicu efek pro-trombotik (melalui penghambatan protein C dan S) dan kemudian efek anti-trombotik (melalui penghambatan faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K).(31)

Sampai sekarang, gangguan sendi non-hemoragik belum dilaporkan dalam literatur ilmiah - terlepas dari kasus sindrom hipersensitivitas dengan keterlibatan ginjal, demam, ruam, eosinofilia dan arthralgia (Cam *et al.*, 2012; Volpi *et al.*, 1989) [6,7]. Dalam literatur, gangguan sendi telah dilaporkan dalam konteks sindrom hipersensitivitas yang diinduksi VKA.(32,33)

Osteoporosis

Suatu studi di Spanyol menunjukkan hasil yang signifikan bahwa konsumsi VKA (acenocoumarol dan warfarin) memiliki risiko osteoporosis, hal ini tercatat pada 11 kasus dalam kelompok pasien yang diobati dengan VKA dan dibandingkan dengan kelompok pasien yang diobati NOAC tidak ditemukan pasien dengan osteoporosis.(22) Studi-studi tertentu menghubungkan konsumsi VKA yang berkelanjutan dengan hilangnya *bonemass*, dan dengan

peningkatan risiko patah tulang osteoporosis.(34,35) Osteocalcin merupakan protein yang menonjol di antara protein-protein lain yang bergantung pada vitamin K, karena berperan penting dalam pelestarian struktur tulang.(34) Osteocalcin membutuhkan vitamin K untuk karboksilasi dan untuk menjalankan fungsinya; penggunaan acenocoumarol atau warfarin menghambat proses ini.(36)

Gangguan Ginjal

Efek samping warfarin yang menyebabkan kerusakan ginjal terdeteksi baru-baru ini. Salah satunya pada suatu studi kasus di India tahun 2017, seorang pria (33 tahun) dirawat dengan keluhan sesak nafas, batuk kering, hemoptisis, dan nyeri dada pleuretik sisi kiri. Sebuah *computed tomography pulmonary angiogram* (CTPA) mengungkapkan terjadi tromboemboli paru akut. Pasien ditrombolisasi dengan aktivator plasminogen jaringan rekombinan dan setelah itu memulai pengobatan dengan low molecular weight heparin (LMWH) dan dilanjutkan dengan warfarin. Pada hari ke-22 terapi warfarin, ia kembali mengalami peningkatan nyeri dada sisi kiri dan hematuria. Pasien didiagnosis sementara *Warfarin-related nephropathy* (WRN), sehingga warfarinnya ditahan dan parameter koagulasi dengan komponen darah diperiksa.(37)

Dalam studi Brodsky *et al.*, WRN berkembang pada 37,0% pasien dengan gagal ginjal kronis, yang memiliki INR > 3 dan 20,5% pasien tanpa gagal ginjal kronis.(38) Mekanisme utama untuk WRN adalah perdarahan glomerulus dan disfungsi tubular dengan obstruksi karena *RBC Casts*. Hematuria dapat terjadi pada 50% pasien.(39) Kewaspadaan terhadap WRN dapat menyebabkan kerusakan ginjal jangka panjang dan mengurangi laju filtrasi glomerular.(40)

Eosinophilia

Suatu studi kasus di Iran pada tahun 2015 pada seorang anak laki-laki (5 tahun) dengan limfoma Burkitt yang menjalani kemoterapi. Dalam perjalanan kemoterapi, karena trombosis vena jugularis kiri, dan diberikan warfarin. Setelah inisiasi Warfarin, eosinofilia muncul. Fraksi eosinofil mencapai lebih dari 32% setelah dua minggu terapi warfarin. Jumlah sel diferensial

mencapai di atas 65% eosinofil pada hari ke-35 terapi warfarin. Kemudian pengobatan warfarin dihentikan dan diganti. Akibatnya, tingkat eosinofil turun dalam seminggu dan selama periode satu bulan ia kembali ke kisaran normal. Tampak bahwa warfarin bertanggung jawab atas kenaikan jumlah eosinofil. Kemudian dilakukan pemberian warfarin yang kedua, fraksi eosinofil meningkat hingga 23% setelah pemberian kedua ini. Fraksi eosinofil meningkat hingga 23% setelah pemberian Warfarin yang kedua. Urutan peristiwa ini, menunjukkan bahwa Warfarin adalah penyebab eosinofilia pada pasien ini. Hal ini dapat menjadi pertimbangan bahwa eosinophilia merupakan efek samping yang jarang terjadi dari penggunaan warfarin, dan diperlukan pemantauan diferensiasi sel darah secara teratur selama pengobatan dengan warfarin.(41)

Morbiditas dan Mortalitas Tinggi

Suatu studi yang terdiri dari beberapa kasus menunjukkan warfarin dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Pasien dengan kandidiasis oral mengonsumsi miconazole oral gel dan mengalami tromboeli mendapatkan pengobatan warfarin. Pengobatan gel oral miconazole diganti dengan menggunakan nistatin. Idealnya, kedua obat tidak boleh diberikan bersamaan. Jika gel oral miconazole dan warfarin perlu diresepkan bersama, maka efek antikoagulan harus dipantau secara hati-hati dan, jika perlu, dosis warfarin berkurang. Nistatin tidak dianggap memiliki interaksi yang signifikan dengan warfarin dan tetap merupakan antijamur teraman untuk digunakan ketika pasien menggunakan antikoagulan ini. gel oral miconazole dan warfarin menyebabkan potensiasi aktivitas antikoagulan, dan menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan.(42)

Banyak pengguna warfarin adalah lansia dengan frekuensi komorbiditas yang tinggi, dan polifarmasi pengobatan, dan beberapa faktor predisposisi untuk pengembangan kandidiasis oral. Dalam situasi ini, terapi anti-mikotik sistemik lebih cenderung menjadi kontraindikasi karena potensi interaksi obat, dengan agen yang dioleskan umumnya dianggap menawarkan alternatif pengobatan yang lebih aman.(42)

Agen antijamur azole, termasuk mikonazol, diketahui sebagai penghambat sistem enzim sitokrom P450, yang juga bertanggung jawab untuk metabolisme warfarin.(43) Dengan

mekanisme ini, mikonazol memiliki potensi untuk menghambat metabolisme warfarin dan dengan demikian meningkatkan keparahan antikoagulasi.(42) Baru-baru ini, sejumlah besar miconazole dan peningkatan INR telah ditemukan dalam plasma pasien selama pengobatan bersamaan dengan miconazole oral gel dan warfarin, sehingga mengonfirmasi penyerapan dan efeknya pada INR pada pasien.(44)

KESIMPULAN

Efek samping akibat penggunaan warfarin terbanyak pada studi klinis yaitu terjadinya perdarahan dan nekrosis kulit. Selain itu warfarin juga dapat menyebabkan vaskulitis leukositoklastik, gangguan sendi non hemoragik, osteoporosis, gangguan ginjal, eosinophilia, dan mortalitas-morbiditas tinggi. Efek samping obat dideteksi dan dicegah dengan melakukan monitoring. Selain itu dengan menurunkan dosis, mengurangi durasi pengobatan, ataupun mengganti warfarin dengan antikoagulan lain dapat mengurangi risiko-risiko terjadinya efek samping obat.

Tabel 1. Daftar Artikel

No Artikel	Penulis	Tahun Terbit	Lokasi Penelitian	Tipe Studi
1	Goudarzipour <i>et al.</i> (41)	2015	Iran	Case Report
2	Sklar dan Messman (24)	2017	USA	Case Report
3	Mahdizadeh dan Safari (25)	2017	Iran	Case Report
4	Mendonca <i>et al.</i> (37)	2017	India	Case Report
5	Zanella <i>et al.</i> (11)	2018	Italia	Clinical Trial
6	Béné <i>et al.</i> (30)	2018	Perancis	Clinical Trial
7	Pemberton (42)	2018	-	Case Report
8	Woroń <i>et al.</i> (7)	2019	Polandia	Clinical Trial
9	Ikäheimo <i>et al.</i> (9)	2019	Finlandia	Clinical Trial
10	Treceno-Lobato <i>et al.</i> (22)	2019	Spain	Clinical Trial
11	Eichhoff (23)	2019	New Zealand	Case Report

12	Elantably <i>et al.</i> (28)	2019	-	Case Report
----	------------------------------	------	---	-------------

Tabel 2. Efek Samping Penggunaan Warfarin

No Artikel	Penulis	Tahun Terbit	Lokasi Penelitian	Tipe Studi	Hasil Penelitian
8	Woroń <i>et al.</i> (7)	2019	Polandia	Clinical Trial	<ul style="list-style-type: none"> - Kombinasi vortioxetine-warfarin menyebabkan komplikasi hemoragik (mimisan dan perdarahan dari saluran kemih) - Kombinasi trazadone-warfarin menyebabkan trombosis perifer
9	Ikäheimo <i>et al.</i> (9)	2019	Finlandia	Clinical Trial	Frekuensi risiko perdarahan yang sedikit lebih tinggi di antara penderita diabetes
5	Zanella <i>et al.</i> (11)	2018	Italia	Clinical Trial	Perdarahan intrakranial (ICH). ICH selama terapi VKA sering terjadi pada pasien yang sangat tua
10	Treceno-Lobato <i>et al.</i> (22)	2019	Spanyol	Clinical Trial	<ul style="list-style-type: none"> - Ada 12 kasus di mana reaksi merugikan dapat dianggap parah (perdarahan gastrointestinal, perdarahan rektal, hematuria, dan hemoptisis). - VKA (acenocoumarol dan warfarin) memiliki risiko osteoporosis, hal ini tercatat pada 11 kasus dalam

					kelompok pasien yang diobati dengan VKA
2	Sklar dan Messman (24)	2017	USA	Case Report	Warfarin menginduksi nekrosis kulit (WISN)
3	Mahdizadeh dan Safari (25)	2017	Iran	Case Report	Warfarin menginduksi nekrosis kulit (WISN)
11	Eichhoff (23)	2019	New Zealand	Case Report	Warfarin menginduksi nekrosis kulit (WISN)
12	Elantably <i>et al.</i> (28)	2019	-	Case Report	Warfarin menginduksi vaskulitis leukositoklastik
6	Béné <i>et al.</i> (30)	2018	Perancis	Clinical Trial	VKA dapat terlibat dalam artralgia atau artritis tanpa adanya perdarahan, kemungkinan reaksi obat yang merugikan ketika dihadapkan dengan gangguan sendi terjadi pada pasien segala usia yang menggunakan VKA
1	Goudarzipour <i>et al.</i> (41)	2015	Iran	Case Report	Eosinophilia
4	Mendonca <i>et al.</i> (37)	2017	India	Case Report	<i>Warfarin-related nephropathy</i> (WRN),
7	Pemberton (42)	2018	-	Case Report	Morbiditas dan mortalitas tinggi

Review

ORIGINALITY REPORT

3%

SIMILARITY INDEX

2%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	es.scribd.com Internet Source	1%
2	docplayer.org Internet Source	1%
3	Submitted to iGroup Student Paper	<1%
4	www.elrinalria.com Internet Source	<1%
5	tips.penyebabpenyakit.net Internet Source	<1%
6	repositori.usu.ac.id Internet Source	<1%
7	repository.usu.ac.id Internet Source	<1%

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On

