

RISIKO PENINGKATAN EFEK SAMPING TERHADAP INTERAKSI OBAT WARFARIN DENGAN ANTIBIOTIK

Naeli Farhaty, Rano Kurnia Sinuraya

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang KM. 21 Jatinangor 45363 Telp./Fax. (022) 779 6200
Email: naefarhaty03@gmail.com

ABSTRAK

Interaksi obat adalah salah satu permasalahan utama bagi pasien yang menerima terapi polifarmasi. Adanya interaksi antar obat menyebabkan terjadinya peningkatan risiko efek samping dan rawat inap di rumah sakit. Salah satu interaksi obat yang sering terjadi yaitu obat warfarin dengan antibiotik. Interaksi kedua obat tersebut dapat menyebabkan terjadinya peningkatan risiko pendarahan. Antibiotik kuinolon, sulfonamid, dan makrolida dianggap memiliki risiko tinggi terhadap peningkatan toksisitas warfarin, sedangkan amoksisilin dan sefaleksin diyakini memiliki risiko yang lebih kecil. Umumnya, mekanisme interaksi antara kedua obat tersebut dapat melalui penghambatan enzim hati CYP2C9 dan menghambat sintesis vitamin K dari flora normal usus. Agar efektifitas dari kedua obat tetap sesuai maka diperlukan penyesuaian dosis dan pemantauan INR (*International Normalized Ratio*).

Kata kunci : Antibiotik, Efek Samping, Interaksi obat, Warfarin

ABSTRACT

*Drug interactions are one of the main problems for patients receiving multidrug therapy. The interaction between drugs causes an increased risk of adverse effect and hospitalization. One of the most common drug interactions is warfarin and antibiotics. Both drug interactions may lead to an increased risk of bleeding. Antibiotics of quinolones, sulphonamides, and macrolides are considered to have a high risk of increased toxicity of warfarin, while amoxicillin and cephalexin are believed to have a smaller risk. Generally, the mechanism of interaction between the two drugs can be through inhibition of the CYP2C9 liver enzyme and inhibit the synthesis of vitamin K from normal intestinal flora. In order for the effectiveness of the two drugs to remain suitable it is necessary dose adjustment and monitoring of INR (*International Normalized Ratio*).*

Keywords: Antibiotic, Adverse Effect, Drug Interaction, Warfarin

Diserahkan: 6 Juni 2018, Diterima 7 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Interaksi obat adalah salah satu permasalahan utama bagi pasien yang menerima terapi polifarmasi [1]. Interaksi obat terjadi ketika aktivitas kerja dari dua obat atau lebih saling tumpang tindih,

sehingga efek satu obat akan mempengaruhi obat lainnya [2]. Interaksi obat dapat disebabkan oleh berbagai mekanisme yaitu interaksi secara farmasetik atau dapat disebut inkompatibilitas, interaksi secara farmakokinetik (perubahan dalam

pengiriman obat ke tempat kerjanya) dan interaksi secara farmakodinamik (modifikasi dari respons target obat) [3,1]. Adanya interaksi antar obat atau *drug-drug interaction* (DDI) sering dihubungkan dengan peningkatan risiko terjadinya efek samping dan rawat inap di rumah sakit [4].

Sebuah studi melaporkan bahwa DDI menyebabkan sekitar 2,2% sampai 30% terjadi pada pasien rawat inap dan 9,2% sampai 70,3% terjadi pada pasien-pasien rawat jalan [4]. DDI berkontribusi pada 3%-4% dari reaksi obat yang merugikan dan penyebab kematian keempat sehingga untuk menekan reaksi obat yang merugikan sehingga dampaknya dapat dikurangi secara signifikan maka *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan untuk menerapkan perhatian yang teliti terhadap pasien yang menerima terapi polifarmasi atau *multidrug* [1].

Warfarin adalah antikoagulan oral yang paling banyak digunakan di dunia [5]. Umumnya obat ini diresepkan untuk infark miokard, stroke iskemik, dan trombosis vena, setelah penggantian katup jantung dan fibrilasi atrium, baik sebagai terapi maupun pencegahan. Warfarin termasuk kedalam obat indeks terapi sempit sehingga dosis antar pasien dapat berbeda-beda pemberiannya [6]. Berdasarkan laporan *US Food and Drug Administration's Adverse Events Reporting System*, interaksi obat

dengan warfarin menduduki peringkat ke-3 dalam daftar 30 peristiwa merugikan teratas pada periode Juni 2003-Juli 2006 [7]. Salah satu interaksi warfarin yaitu dengan antibiotik. Antibiotik adalah obat yang dapat membunuh atau memperlambat pertumbuhan bakteri. Dibalik manfaatnya, antibiotik dapat menyebabkan kadar obat lain yang diresepkan meningkat dan menciptakan masalah berat [8]. Menurut Ghaswalla et al, 2012 [7], terdapat beberapa antibiotik yang berinteraksi dengan warfarin yaitu fluoroquinolon, makrolida, tetrasiklin dan penisilin. Interaksi ini dapat menyebabkan konsentrasi warfarin meningkat sehingga terjadi peningkatan efek samping yaitu pendarahan [9].

Tingginya risiko peningkatan efek samping dari interaksi warfarin dengan beberapa antibiotik menyebabkan tenaga kesehatan terutama dokter dan apoteker perlu memperhatikan efektivitas terapi agar efek obat yang tidak diinginkan dapat dihindari. Dengan melakukan review artikel ini, diharapkan tenaga kesehatan mengetahui informasi terkait interaksi obat warfarin dengan antibiotik.

METODE

Metode yang digunakan yaitu penelusuran literatur melalui web internet *ScienceDirect*, *Pubmed*, *google scholar* dan *Portalgaruda*. Pencarian menggunakan kata kunci “warfarin”, “interaksi obat”, “interaksi

warfarin dan antibiotik”, “*drug-drug interaction*”, “*drug interactions of warfarin and antibiotics*”. Penelusuran lebih lanjut dilakukan secara manual pada daftar pustaka yang relevan. Pustaka diinklusi adalah sumber primer diatas tahun 2000. Dari pencarian sumber data primer yang didapatkan 41 data primer. Dari 41 sumber data di eksklusi sebanyak 12, sehingga sumber primer yang digunakan sebanyak 29 sumber primer. Kemudian literatur yang didapatkan, dibuat suatu ulasan narasi dengan cara meringkas, menafsirkan dan meninjau kembali literatur tersebut.

HASIL

Berdasarkan penelusuran pustaka, didapatkan hasil bahwa terdapat interaksi

antara warfarin dengan obat antibiotik yang dapat dilihat pada tabel 1. Diketahui hampir seluruh antibiotik mempunyai interaksi dengan warfarin [5,10,11,12]. Kebanyakan efek samping interaksi dari kedua obat tersebut adalah meningkatnya nilai INR atau terjadinya pendarahan. INR (*International Normalized Ratio*) adalah pengukuran derajat antikoagulasi sesuai parameter waktu protrombin [13]. Nilai normal INR berkisar 2-3, apabila lebih dari rentang tersebut maka menandakan terjadi pendarahan [14]. Dari tabel hasil, hanya antibiotik rifampisin yang interaksinya dapat menurunkan nilai INR [11,15].

Tabel 1. Interaksi Obat Warfarin dengan Antibiotik

Nama Obat	Risiko Pendarahan	Tingkat Keparahan	Penatalaksanaan
Sefalosporin - Sefaleksin - Sefadroxil - Sefaklor - Sefiksim - Seftriakson	Meningkat	Moderate	Pantau peningkatan INR (<i>International Normalised Ratio</i>) dan tanda-tanda perdarahan saat awal penggunaan dan penurunan ketika penggunaan dihentikan.
Makrolida - Azitromisin - Klaritromisin - Eritromisin	Meningkat	Moderate-Major	Pantau peningkatan INR dan tanda-tanda perdarahan saat awal penggunaan dan penurunan ketika penggunaan dihentikan.
Metronidazol	Meningkat	Major	Penggantian antibiotik alternatif atau pertimbangkan pengurangan dosis warfarin empiris sekitar 25-40.

Nama Obat	Risiko Pendarahan	Tingkat Keparahan	Penatalaksanaan
Penisilin			
- Amoksisilin - Amoksisilin/klavulanat - Ampisilin	Kebanyakan interaksi dengan warfarin dapat menyebabkan peningkatan pendarahan	Moderate	Pantau peningkatan INR dan tanda-tanda perdarahan saat awal penggunaan dan penurunan ketika penggunaan dihentikan.
- Dikloksasilin - Nafsilin - Kloksasilin	Pengecualian untuk antibiotik tersebut dapat menurunkan efek warfarin		Monitor INR beberapa hari setelah mulai pengobatan antibiotik tersebut dan setelah penggunaan dihentikan. Efek mungkin bertahan selama berminggu-minggu setelah antibiotik dihentikan.
Kuinolon - Siprofloksasin - Levofloksasin - Mosifloksasin	Meningkat	Moderate	Pantau peningkatan INR dan tanda-tanda perdarahan saat awal penggunaan terutama selama beberapa hari pada awal terapi dan penurunan ketika penggunaan dihentikan.
Sulfonamid - Sulfametoksazol - Sulfisoxazol	Meningkat	Moderate-Parah	Pantau peningkatan INR dan tanda-tanda perdarahan saat awal penggunaan dan penurunan ketika penggunaan dihentikan. Dan pertimbangkan pengurangan dosis warfarin empiris sebesar 10-25%.
Tetrasiklin - Dosisiklin - Tetrasiklin	Mungkin meningkat	Moderate	Pantau INR.
Rifampisin	Menurun	Moderate-Parah	Pantau INR. Pertimbangkan peningkatan dosis empiris warfarin sekitar 25-50%, dengan potensi kenaikan lebih lanjut berdasarkan pemantauan INR mingguan.

PEMBAHASAN

Mekanisme utama yang sering terjadi pada interaksi obat antibiotik dengan warfarin biasanya melalui 2 cara yaitu meningkatkan risiko perdarahan melalui gangguan flora usus yang mensintesis

vitamin K, dan menghambat isozim sitokrom p450 (CYP), yang memetabolisme warfarin [16]. Interaksi antara warfarin dan agen antibiotik spesifik telah secara luas dinilai melalui laporan kasus, studi seri kasus, studi farmakokinetik. Berdasarkan

studi, kuinolon, sulfonamid, dan makrolida dianggap membawa risiko tertinggi toksisitas warfarin, sedangkan amoksisilin dan sefaleksin diyakini memiliki risiko yang lebih sederhana [5]. Pembahasan interaksi warfarin dan beberapa golongan antibiotik adalah sebagai berikut:

1. Interaksi Obat Warfarin dengan Sefalosporin

Sefalosporin merupakan kelompok antibiotik beta-lactam terbesar. Mekanisme kerja dari seflosporin yaitu dengan menghambat sintesa dinding sel mikroba, yang dihambat ialah reaksi *transpeptidase* tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel. Sefalosporin aktif terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif tetapi spektrum antimikroba berbeda untuk masing-masing derivatnya. Sefalosporin memiliki golongan beragam dan dikelompokkan menjadi beberapa “generasi” berdasarkan *spectrum* aktivitas antimikroba [17]. Salah satunya yaitu seftriakson yang termasuk kedalam golongan sefalosporin generasi ketiga [18].

Berdasarkan studi kasus, ditemukan bahwa seftriakson berinteraksi dengan warfarin yang dibuktikan dengan peningkatan INR pasien menjadi 11 setelah mengkonsumsi kedua obat secara bersamaan [19]. Mekanisme interaksi antara seftriakson dan warfarin saat ini belum dapat dijelaskan dengan baik. Akan tetapi, diketahui bahwa

antibiotik tersebut dapat mengganggu flora normal usus yang dapat memproduksi sejumlah besar vitamin K sehingga semakin memperparah risiko pendarahan, oleh karena itu diperlukan penambahan vitamin K sebesar 90 mg untuk orang dewasa [20].

Saat ini, belum ada literatur yang menjelaskan mengenai tingkat interaksi penggunaan warfarin dengan berbagai generasi sefalosporin [20]. Namun, Saum and Balmat (2014) [20] menyebutkan bahwa sefalosporin generasi pertama dapat direkomendasikan sebagai pilihan yang lebih baik dalam kelas sefalosporin yang sesuai dengan data kerentanan regional. Namun ditemukan data bahwa sefaleksin sebagai sefalosporin generasi pertama memiliki peningkatan risiko pendarahan mayor secara konsisten. Oleh karena itu, jika substitusi terapeutik tidak mungkin, maka dilakukan pemantauan ketat INR [5].

2. Interaksi Obat Warfarin dengan Antibiotik Golongan Makrolida.

Menurut Lane *et al* [6], golongan makrolida seperti azitromisin, eritromisin dan klaritromisin mempunyai risiko tinggi terhadap peningkatan risiko pendarahan. Penggunaan azitromisin atau eritromisin dan warfarin secara bersamaan akan mengakibatkan terjadinya penurunan metabolisme warfarin dengan cara menghambat enzim hati sehingga bioavailabilitas dan efek dari warfarin

meningkat menjadi lebih besar dan lebih lama [21,12]. Penggunaan dari kedua obat tersebut perlu dilakukan pemantauan INR saat memulai terapi antibiotik dan setelah penghentian penggunaan antibiotik [22].

3. Interaksi Obat Warfarin dengan Metronidazol

Metronidazol merupakan obat yang dijadikan sebagai pilihan terapi untuk sepsis karena profil keamanan dan efek samping yang tidak begitu parah [23]. Antibiotik ini memiliki interaksi dengan warfarin yaitu dengan menghambat enzim CYP2C9 sehingga terjadi peningkatan konsentrasi plasma S-warfarin, yang potensinya lima kali lebih kuat daripada R-warfarin. Selain itu, terdapat laporan kasus yang menunjukkan signifikansi klinis dari interaksi kedua obat tersebut terhadap seorang wanita yang menggunakan terapi warfarin secara teratur. Hasil dari interaksi tersebut yaitu menghasilkan waktu prothrombin tujuh kali lebih tinggi dari batas normal [24]. Efek pendarahan akan lebih parah dengan adanya gangguan flora usus yang mensintesis vitamin K [11].

4. Interaksi Obat Warfarin dengan Antibiotik Golongan Penisilin

Antibiotik golongan penisilin adalah obat yang sering diresepkan karena memiliki indeks terapi yang luas. Golongan ini kebanyakan bersifat bakterisid pada bakteri yang sedang aktif membelah sedangkan sifat

pada bakteri yang pasif (tidak aktif membelah) yaitu bakteristatik [25].

Menurut Ghaswalla *et al* [7], penelitian untuk menilai risiko perdarahan antara warfarin dengan amoksisilin tidak menemukan hubungan antara risiko perdarahan dan penggunaan warfarin-amoksisilin atau kombinasi warfarin-ampisilin. Sedangkan berdasarkan studi kasus pada pemberian antibiotik kloksasilin dan warfarin terjadi penurunan efek antikoagulan warfarin. Hal ini dapat terjadi karena antibiotik golongan *penicillinase-resistant penicillins* (PRP) seperti dikloksasilin, nafisilin, fluklosasilin, dan kloksasilin dapat menginduksi jalur metabolisme CYP3A4 dan menginduksi enzim lain secara tidak spesifik, dengan demikian maka dapat berpotensi menginduksi metabolisme warfarin. Walaupun interaksi warfarin dan antibiotik PRP dianggap sebagai interaksi yang ringan dan tidak mungkin terjadi, pemantauan INR tetap perlu dilakukan agar pengobatan warfarin dan antibiotik dapat efektif [26].

5. Interaksi Obat Warfarin dengan Antibiotik Golongan Kuinolon

Pemberian antibiotik seperti levofloksasin, siprofloksasin, mosifloksasin dapat meningkatkan nilai INR selama penggunaan warfarin dengan cara menghambat CYP1A2 yang merupakan salah satu enzim utama yang bertanggung

jawab untuk metabolisme warfarin [12]. Menurut O'Connor and O'Mahony (2003) [27] efek penghambat enzim yang paling kuat adalah enosasin, cukup kuat adalah siprofloksasin dan pefloksasin, dan tidak signifikan adalah norfoksasin dan ofloksasin. Enosasin dilaporkan dapat menyebabkan penurunan clearance warfarin dengan menghambat jalur metabolik (R)-6-hydroxywarfarin.

6. Interaksi Obat Warfarin dengan Trimetoprim-Sulfametoksazol

Interaksi antara antibiotik trimetoprim-sulfametoksazol dengan warfarin, dapat meningkatkan nilai INR dengan tingkat yang sangat tinggi hanya dalam waktu tiga hari setelah inisiasi terapi, peningkatan nilai INR secara signifikan pada 69% pasien [28] sehingga beberapa ahli merekomendasikan pengurangan dalam dosis warfarin pada saat pengobatan antibiotik tersebut dimulai. Berdasarkan penelitian dari Ahmed *et al* (2008) [29], pengurangan dosis sekitar 10-20% warfarin menjadi strategi yang sangat efektif untuk mempertahankan tingkat terapeutik antikoagulan pada pasien yang memulai pengobatan dengan trimetoprim-sulfametoksazol. Namun, 25% dari pasien yang diobati dengan trimetoprim-sulfametoksazol dalam kelompok *dose reduce* sekitar 10-20% mempunyai nilai INR > 4.0, yang diartikan bahwa pengurangan yang lebih besar dalam dosis warfarin

diperlukan pada beberapa pasien untuk mempertahankan tingkat antikoagulasi terapeutik.

7. Interaksi Obat Warfarin dengan Rifampisin

Rifampisin memiliki interaksi dengan warfarin dengan cara menginduksi aktivitas CYP2C9 sehingga efek pendarahan warfarin dapat berkurang [11] dan dosis terapeutik warfarin menjadi berkurang sehingga perlu dilakukan modifikasi dosis. Menurut Kim *et al* (2007) [30], ketika memulai terapi warfarin oral setelah setidaknya 3 sampai 4 hari terapi rifampisin, tenaga kesehatan dapat mempertimbangkan dosis awal yang lebih tinggi (misalnya, 20-30 mg warfarin) selama 2 hari pertama. Jika rifampisin dimulai pada pasien yang sudah menerima terapi warfarin, peningkatan dosis warfarin (5%-20%) biasanya terbukti tidak efektif. Minimal, peningkatan 2 sampai 3 kali lipat dalam dosis warfarin mungkin diperlukan dalam satu minggu setelah memulai rifampisin. Untuk mencapai dan mempertahankan terapi antikoagulan yang adekuat sulit dilakukan pada kombinasi ini.

SIMPULAN

Interaksi antar obat dapat menyebabkan peningkatan risiko terjadinya efek samping dan rawat inap di rumah sakit. Salah satu interaksi yang sering terjadi yaitu antara obat warfarin dan antibiotik dimana warfarin memiliki indeks terapi yang sempit

sehingga membutuhkan penyesuaian dosis dan pemantauan INR agar dampak dari interaksi tersebut tidak mempengaruhi efektifitas obat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Subramanian, A., M. Adhimoolam., and S. Kannan. 2018. *Perspect Clin Res.* 9(1): 9-14
2. Corrie, K and J. G. Hardman. 2017. Mechanisms of Drug Interactions: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 18(7): 331-334
3. Gitawati, R. 2008. Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya. *Media Litbang Kesehatan.* 18(4): 175-184
4. Herdaningsih, S., A. Muhtadi., K. Lestari., dan N. Annisa. 2016. Potensi Interaksi Obat-Obat Pada Resep Polifarmasi: Studi Restropektif Pada Salah Satu Apotek di Kota Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia.* 5(4): 288-292
5. Baillargeon, J., H. M. Holmes., Y. Lin., Mukaila., Raji., G. Sharma., Y. Kuo. 2012. Concurrent Use of Warfarin and Antibiotics and the Risk of Bleeding in Older Adults. *The American Journal of Medicine.* 125(2): 183-189
6. Lane, M. A., A. Zeringue., and J. R McDonald. 2014. Serious Bleeding Events Due To Warfarin and Antibiotic Co-prescription In A Cohort of Veterans. *The American Journal of Medicine.* 127(7): 657-663
7. Ghaswalla, P. K., S. E. Harpe., D. Tassone., P. W. Slattum. 2012. Warfarin-Antibiotic Interaction in Older Adults of an Outpatient Anticoagulation Clinic. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy.* 10(6): 352-360
8. Wright, J. and D. S. Paauw. 2013. Complication of Antibiotic Therapy. *Med Clin North Am.* 97(4): 667-79.
9. Michael dan Z. M Ramadhania. 2017. Obat Penginduksi Perdarahan. *Farmaka.* 15(4): 33-40
10. Therapeutic Research Center. 2012. *Antimicrobial Drug Interaction and Warfarin.* Stockton: Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter
11. Juurlink, D. N. 2007. Drug Interaction With Warfarin: What Clinicians Need To Know. *CMAJ.* 177(4): 369-371
12. Farida, Y., dan A. D. Soleqah. 2016. Identifikasi Potensi Interaksi Obat-Antibiotika Pada Peresapan Pneumonia. *Jurnal of Pharmaceutical Science and Clinical Research.* 1: 90-101
13. Putri, N. A., K. Lestari., A. Dianti., dan T. Rusdiana. 2012. Monitoring Terapi Warfarin Pada Pasien Pelayanan Jantung Pada Rumah Sakit di Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia.* 1(3):110-116
14. Agustini, T. T., H. Arifin., A. M. Habif. 2016. Perbandingan Dosis Warfarin Terhadap Durasi Tercapainya Target INR Pada Pasien CHF Dengan Fibrilasi Atrial. *Jurnal Sains Farmasi & Klinik.* 2(2): 162-170
15. Maina, M. W., S.D. Pastakia., I. Manji., N. Kirui., C. Kirwa., R. Karwa. 2013. Describing the Profile of Patients on Concurrent Rifampicin and Warfarin Therapy in Western Kenya: A Case Series. *Drug R D.* 13: 191-197
16. Granowitz, E. V., and R. B. Brown. 2008. Antibiotic Adverse Reaction and Drug Interaction. *Critical Care Clinics.* 24(2): 421-442
17. Suardi, M., Raveinal., L. O. Sari., Lailaturrahmi. 2017. Tinjauan Akumulasi Seftriakson Pada Pasien Gangguan Fungsi Ginjal Stadium Tiga. *Jurnal Ipteks Terapan.* 11(1): 43-54
18. Bijie, Kulpradist, Manalaysay, Soebandrio. 2005. In Vitro Activity, Pharmacokinetics, Clinical Efficacy, Safety and Pharmacoeconomics of

- Ceftriaxone Compared With Third and Fourth Generation Cephalosporins: Review. *Journal of Chemotherapy* 17(1):3-24
19. Taussaint, K. A and J. C. Gallagher. 2008. Penicillins, Cephalosporins, Other Beta-Lactam Antibiotics, and Tetracyclines. *Side Effect of Drugs Annual*. 30:280-296
 20. Saum, L. M and R. P. Balmat. 2014. Ceftriaxone Potentiates Warfarin Activity Greater Than Other Antibiotics in the Treatment of Urinary Tract Infections. *Journal of Pharmacy Practice*. 29(2): 121-4
 21. Horn, J. R. 2010. Analysis of Purported Erythromycin-Warfarin Interaction. *Am J Health-Syst Pharm*. 77: 966-967
 22. Shrader, S. P., J. D. Fermo., A. L. Dzikowski. 2004. Azithromycin and Warfarin Interaction. *Pharmacotherapy*. 24(7): 945-949
 23. Purwanti, O. S., R. Abdulah, I. S Pradipta., C. Rahayu. 2014. Analisis Minimalisasi Biaya Penggunaan Antibiotik Empirik Pasien Sepsis Sumber Infeksi Pernafasan. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 3(1): 10-17
 24. Howard-Thompson, A., A. C Hurdle., L. B. Arnold., C. K. Finch., C. Sands., T. H. Self. 2008. Intracerebral Hemorrhage Secondary to a Warfarin-Metronidazole Interaction. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 6(1): 33-36
 25. Lisni, I., S. O. Iriani., dan E. Sutrisno. 2015. Evaluasi Penggunaan Antibiotika pada Pasien Faringitis di Suatu Rumah Sakit di Kota Bandung. *Jurnal Farmasi Galenika*. 2(1): 43-52
 26. Khalili, H., N. Nikvarz., F. Najmeddin., S. Dashti-Khavidaki. 2013. A Prople Clinically Significant Interaction Between Warfarin and Cloxacillin: Three Case Report. *Eur J Clin Pharmacol*. 69: 721-724
 27. O'Connor, K. A., and D. O'Mahony. 2003. The Interaction of Mexifloxacin and Warfarin in Three Erderly Patients. *European Journal of Internal Medicine*. 14: 255-257
 28. Powers, A., E. B. Loesch., A. Weiland., N. Fiorawati., D. Lucius. 2017. Preemptive Warfarin Dose Reduction After Initiation of Sulfamethoxazole-Trimethoprim or Metronidazole. *J Thromb Thrombolysis*. 44(1):88-93
 29. Ahmed, A., J. C. Stephens., C. A. Kaus. 2008. Impact of Preemptive Warfarin Dose Reduction on Anticoagulation After Initiation of Trimethoprim-Sulfamethoxazole or Lecofloxacin. *J Thromb Thrombolysis*. 26(1):44-8
 30. Kim, K. Y., K. Epplen., F. Foruhari., H. Alexandropoulos. 2007. Update on Interaction of Rifampin and Warfarin. *Prog Cardiovasc Nurs*. 22(2):97-100