

EFEK SAMPING PENGGUNAAN WARFARIN DAN KOMBINASI WARFARIN DENGAN OBAT LAIN

Restu Amelia Apriyandi, Irma Melyani Puspitasari, Norisca Aliza Putriana

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

Restu16003@mail.unpad.ac.id

Diserahkan 03/06/2020, diterima 09/08/2020

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 116 studi yang ditemukan. Efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan warfarin pada studi klinis diantaranya yaitu terjadi perdarahan, nekrosis kulit, vaskulitis leukositoklastik, gangguan ginjal, dan eosinophilia. Perdarahan merupakan efek samping yang paling banyak terjadi.

Kata Kunci: Warfarin, efek samping, perdarahan, 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 116 studies found. Side effects caused by the use of warfarin in clinical studies include bleeding, skin necrosis, leukocytoclastic vasculitis, kidney disorders, and eosinophilia. Bleeding 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

Volume 18 Nomor 2

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) Risiko terjadinya efek samping dapat disebabkan karena pemberian obat secara bersamaan dengan obat lain dan menyebabkan terjadinya interaksi.(6) 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 dan kombinasi warfarin dengan obat lain.

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]) OR "warfarin s"[All Fields]) OR "warfarinization"[All Fields]) OR "warfarinized"[All Fields]) OR "warfarins"[All Fields]) AND ("side"[All Fields] AND (((((((("effect"[All Fields] OR "effecting"[All Fields]) OR "effective"[All Fields]) OR "effectively"[All Fields]) OR "effectiveness"[All Fields]) OR "effectivenesses"[All Fields]) OR "effectives"[All Fields]) OR "effectivities"[All Fields]) OR "effectivity"[All Fields]) OR "effects"[All Fields]))))))) NOT

((("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) OR "review"[All Fields])). Jumlah artikel yang didapat pada pencarian awal yaitu 116 artikel, kemudian dilakukan skrining dengan kriteria inklusi yaitu artikel yang membahas efek samping penggunaan warfarin, artikel dalam bahasa inggris, *human*, dan waktu publikasi 5 tahun terakhir.

HASIL

Hasil pencarian literatur dalam bentuk bagan alir ditunjukkan di Gambar 1. Pada pencarian awal literatur didapatkan 116 artikel penelitian, terdapat 104 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*, *observasional studi*, dan *case report*.

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 ginjal, eosinophilia.

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

Volume 18 Nomor 2

memar.(7) Perdarahan merupakan efek samping utama warfarin.(1) Diperkirakan 15% pasien yang menggunakan warfarin menderita perdarahan.(8)

Suatu studi klinis mengevaluasi efektivitas dan keamanan dari penggunaan apixaban dan warfarin dalam mengobati *Venous Thromboembolism* (VTE) dikaitkan dengan perdarahan yang jauh lebih sedikit. Populasi penelitian terdiri dari pasien yang memulai pengobatan dengan apixaban dibandingkan dengan warfarin (ditambah terapi penghubung antikoagulan parenteral) dalam waktu 30 hari dari waktu awal terjadinya VTE. Pasien apixaban dan warfarin disesuaikan pada usia, karakteristik episode VTE, basis data penelitian dan skor kecenderungan. Perdarahan mayor, perdarahan non-mayor yang relevan secara klinis (CRNM), dan VTE berulang selama periode follow-up 180 hari (maksimum) dibandingkan dengan menggunakan *shared frailty model*. Selama periode follow-up, rata-rata 143 hari di antara pasien apixaban ($n = 17.878$) dan 152 hari di antara pasien warfarin ($n = 17.878$), proporsi kejadian untuk apixaban dibandingkan warfarin, masing-masing, adalah 1,7% berbanding 2,3% untuk perdarahan mayor, 7,0% berbanding 9,4% untuk perdarahan CRNM dan 2,3% berbanding 2,9% untuk VTE berulang. Dalam *shared frailty model*, risiko perdarahan mayor, perdarahan CRNM, dan VTE berulang lebih rendah untuk apixaban dibandingkan warfarin. Dalam evaluasi skala besar pasien VTE yang menerima pengobatan dengan apixaban atau warfarin di praktik klinis USA risiko perdarahan mayor, perdarahan CRNM dan VTE berulang secara

signifikan lebih rendah di antara pasien yang menerima apixaban. Hal ini menunjukkan penggunaan warfarin memiliki risiko terjadinya efek samping perdarahan yang lebih besar dibandingkan penggunaan apixaban sebagai antikoagulan.(46)

Suatu studi di Polandia melakukan analisis terhadap reaksi efek samping 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 dua kasus kombinasi vortioxetine-warfarin dan dua kasus kombinasi trazadone-warfarin. Kombinasi vortioxetine-warfarin menyebabkan komplikasi hemoragik (mimisan dan perdarahan dari saluran kemih), hal ini disebabkan karena 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.(9) Dalam kasus pengobatan dengan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) atau *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor* (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 penggunaan fluvoxamine, fluoxetine dan paroxetine, sedangkan risiko terkecil dikaitkan

Volume 18 Nomor 2

dengan penggunaan sertraline dan venlafaxine.(10)

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 melakukan evaluasi terhadap interaksi obat-obat dan risiko efek samping obat. 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. Hasil yang didapat dari evaluasi terhadap interaksi obat-obat dan risiko efek samping obat yaitu tidak ada perbedaan signifikan dalam frekuensi interaksi obat-obat atau risiko efek samping obat pada orang dengan diabetes dan tanpa diabetes. Dalam studi ini obat yang paling umum menyebabkan interaksi yaitu obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan warfarin. Interaksi dengan warfarin lebih umum pada penderita diabetes berkaitan dengan tingginya prevalensi penyakit jantung 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.(11) 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.(12)

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.(13) *Intracranial haemorrhage* (ICH) adalah komplikasi terapi antikoagulan oral yang paling ditakuti karena tingginya angka kematian dan kecacatan.(14) Tingkat ICH pada pasien yang diobati dengan VKA untuk NVAf berkisar antara 0,25% dan 1,4% pasien-tahun.(15-18) Selain itu, ICH bertanggung jawab untuk sekitar 90% kematian terkait perdarahan dan 60% kecacatan pada orang yang selamat.(16,19) 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*.(20-23)

Suatu studi yang terdiri dari beberapa kasus juga menunjukkan warfarin dapat menyebabkan tingginya morbiditas dan mortalitas akibat perdarahan karena penggunaan gel miconazole oral dan warfarin. Pasien dengan kandidiasis oral mengonsumsi miconazole oral gel dan mengalami tromboeli mendapatkan pengobatan warfarin. Idealnya, kedua obat tidak boleh diberikan bersamaan. Jika gel oral miconazole dan warfarin perlu diresepkan bersama, maka efek antikoagulan harus dipantau

Volume 18 Nomor 2

secara hati-hati dan, jika perlu, dosis warfarin berkurang. Pengobatan gel oral miconazole dapat diganti dengan menggunakan nistatin, karena nistatin tidak dianggap memiliki interaksi yang signifikan dengan warfarin dan tetap merupakan antijamur yang aman untuk digunakan ketika pasien menggunakan antikoagulan ini. Gel oral miconazole dan warfarin menyebabkan potensiasi aktivitas antikoagulan, dan menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan.(24) 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 antimikotik sistemik lebih cenderung menjadi kontraindikasi karena potensi interaksi obat, dengan agen yang dioleskan umumnya dianggap menawarkan alternatif pengobatan yang lebih aman.(24) Agen antijamur azole, termasuk miconazole, diketahui sebagai penghambat sistem enzim sitokrom P450, yang juga bertanggung jawab untuk metabolisme warfarin.(25) Dengan mekanisme ini, mikonazol memiliki potensi untuk menghambat metabolisme warfarin dan dengan demikian meningkatkan efek antikoagulasi.(24) 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.(26)

Suatu studi di Cina pada pasien dengan riwayat atrial fibrilasi (AF) yang sudah menggunakan warfarin dalam jangka panjang. Pasien pria berusia 90 tahun dan 75 tahun

diperiksa dengan *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA). Kedua pasien didiagnosis dengan osteoporosis, pasien kemudian diberikan alendronate sodium. Alendronate sodium digunakan untuk mengurangi risiko patah tulang pada pasien osteoporosis usia lanjut. Namun, efek sampingnya harus dikenali, terutama bagi pasien usia lanjut dengan satu atau lebih penyakit jantung.(40) Alendronate sodium diresepkan untuk dua pasien ini dengan dosis 70mg seminggu sekali. Hasil dari penggunaan dua terapi ini yaitu kedua pasien mengalami peningkatan nilai INR menjadi 4,69-4,86 dalam 24 jam dan penurunan bertahap dalam 5 hari ke depan. Kedua pasien mengalami ekimosis spontan dan petechiae di kulit pada 72 jam pertama. Alendronate sodium secara sementara dapat meningkatkan INR lebih dari 50%, dapat menginduksi ekimosis spontan dan petechiae pada kulit pasien osteoporosis pria usia lanjut dengan AF yang menggunakan warfarin. Dokter harus memperhatikan dengan baik ketika menggunakan alendronate sodium pada pasien usia lanjut seperti ini dan waspada terhadap potensi risiko pendarahan.(40) Komplikasi paling serius dari AF adalah tromboembolisme pembuluh otak, yang dapat menyebabkan pitam iskemik serebral akut dan membahayakan kehidupan pasien.(41) Oleh karena itu, terapi antikoagulasi jangka panjang menggunakan warfarin untuk mempertahankan INR pada 2-3 adalah metode yang umum untuk pasien ini. Berdasarkan kasus yang terjadi pada dua pasien ini, dapat disimpulkan bahwa alendronate sodium akan meningkatkan efek antikoagulan warfarin, dan meningkatkan INR pada hari berikutnya lebih dari 50%. Warfarin

Volume 18 Nomor 2

adalah zat yang mengandung struktur dasar 4-hydroxycoumarin, yang mengikat protein plasma lebih dari 99% setelah penyerapan, tetapi efek antikoagulannya dipengaruhi oleh berbagai faktor lingkungan (seperti obat-obatan dan makanan).(42) Mekanisme alendronat sodium yang mungkin meningkatkan efek antikoagulasi warfarin yaitu:

- (1) Alendronat sodium dapat bersaing dengan warfarin untuk mengikat protein plasma, sehingga meningkatkan konsentrasi warfarin bebas dalam darah.(43)
- (2) Warfarin dimetabolisme di hati oleh enzim sitokrom P450–2C9 (CYP2C9) dan vitamin K epoksida reduktase (VKORC1), sementara alendronate sodium dan metabolitnya dapat menghambat aktivitas CYP2C9 dan VKORC1, sehingga mengurangi metabolisme warfarin.(44)
- (3) Alendronat sodium adalah penghambat kuat aktivitas osteoklas, yang dapat menyebabkan penurunan serum kalsium sementara setelah minum, memengaruhi proses pembekuan darah, memperpanjang waktu protrombin, dan menyebabkan peningkatan sementara INR. (45)

Secara umum, perdarahan terjadi ketika pembuluh darah mengalami kerusakan menyebabkan darah keluar dari pembuluh darah. Perdarahan dapat disebabkan karena tidak ada atau kurangnya faktor koagulasi untuk pembekuan darah.(27) Koagulasi darah memiliki peranan penting pada perdarahan. Sistem koagulasi dipicu sebagai respons terhadap pecahnya endotelium, yang memungkinkan paparan darah ke jaringan ekstrasvaskular.

Respons sistem koagulasi dikoordinasikan dengan pembentukan sumbatan trombosit yang pada awalnya menutup lesi vaskular. Gangguan keseimbangan alami antara sistem prokoagulan dan antikoagulan karena faktor genetik atau faktor yang diperoleh dapat menyebabkan perdarahan atau penyakit trombotik.(27)

Nekrosis Kulit

Nekrosis kulit yang diinduksi warfarin (WISN) adalah efek samping yang jarang terjadi namun merupakan efek samping yang serius, biasanya terjadi pada daerah-daerah dengan peningkatan lemak subkutan.(28) 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 sudah sejak dua tahun lalu, aspirin, ticagrelin. Pasien menjalani kateterisasi jantung, dan ditambahkan konsumsi UFH untuk prosedur ini. Setelah melakukan kateterisasi jantung pasien mengalami atrial fibrilasi sehingga dosis warfarin ditingkatkan. Setelah hari kelima dosis warfarin ditingkatkan, ekimosis mulai muncul dan semakin lama semakin menyebar. Pasien didiagnosis nekrosis kulit yang diinduksi warfarin, warfarin segera dihentikan.(29)

Studi kasus lain pada tahun 2017 di Iran, seorang pria (54 tahun) yang datang ke unit gawat darurat dengan gangren akral dan penis, disertai penggunaan warfarin jangka waktu yang lama.

Volume 18 Nomor 2

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 terjadinya perdarahan dan hematoma. Histologi pasien menunjukkan terjadi mikrotrombosis difusi dalam dermal dan subkutan kapiler dengan kerusakan sel endotel yang mengakibatkan nekrosis kulit.(30)

Studi kasus lain 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. Psoriasis 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.(28)

Dengan prevalensi 0,01% - 0,1%, nekrosis kulit yang diinduksi warfarin (WISN) adalah komplikasi yang jarang terjadi dengan morbiditas tinggi.(31) Nekrosis kulit yang diinduksi warfarin (WISN) paling sering menyerang wanita paruh baya yang mengalami obesitas. Area tempat terjadinya nekrosis kulit biasanya merupakan area yang tinggi lemak subkutan seperti perut, paha, payudara, pantat. 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 terjadi berbulan-bulan hingga bertahun-tahun setelah inisiasi warfarin.

Patogenesis WISN belum sepenuhnya dipahami, tetapi dapat dikaitkan dengan keadaan hiperkoagulabel seperti defisiensi protein C atau S, defisiensi antitrombin III, mutasi faktor V Leiden, sindrom antibodi antifosfolipid, dan keadaan infeksi.(29) Keadaan hiperkoagulabel sementara dapat mengakibatkan pembentukan trombi dalam mikrovaskulatur kulit. Selain itu, hipersensitivitas imunologis terhadap warfarin atau efek toksik langsung dari warfarin pada pembuluh kecil adalah mekanisme yang juga memungkinkan dari WISN.(32) Faktor risiko yang paling umum adalah jenis kelamin perempuan dan obesitas, diikuti oleh kekurangan protein C, protein S, atau antitrombin III.(31)

Nekrosis biasanya bermanifestasi sebagai area ekimosis yang tiba-tiba, nyeri, dan terbatas,

Volume 18 Nomor 2

yang dapat berkembang menjadi bula hemoragik dalam waktu 24 jam. Eschar kemudian terbentuk, yang akhirnya mengelupas, memperlihatkan nekrosis yang mungkin meluas ke jaringan subkutan.(29)

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.(33)

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 ekstrasvasi 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.(33)

Dalam kasus vaskulitis yang diinduksi warfarin, Tanay et al.(47) menggunakan imunofluoresensi untuk mendeteksi endapan IgM dan C3 linier pada pembuluh yang terkena, dan uji degranulasi sel mast tidak langsung yang membuktikan bahwa antibodi yang didapat spesifik untuk warfarin. Warfarin memiliki banyak interaksi obat, yang dapat meningkatkan kadar serumnya dan meningkatkan efek sampingnya. Pasien pada kasus ini menggunakan aspirin yang dapat menggantikan warfarin dalam protein plasma, furosemide yang dapat menyebabkan hilangnya albumin dalam urin sehingga meningkatkan ketersediaan warfarin, dan omeprazole yang meningkatkan kadar warfarin dengan menghambat metabolisme melalui enzim hepatic CYP2C9.(48)

Secara klinis, vaskulitis yang diinduksi warfarin ditandai dengan munculnya 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.(34)

Volume 18 Nomor 2*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 ditrombolisis 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.(35)

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.(36) Mekanisme utama untuk WRN adalah perdarahan glomerulus dan disfungsi tubular karena obstruksi oleh *RBC Casts*. Hematuria dapat terjadi pada 50% pasien.(37) Kewaspadaan terhadap WRN dapat menyebabkan kerusakan ginjal jangka panjang dan mengurangi laju filtrasi glomerular.(38)

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.(39)

KESIMPULAN

Berdasarkan 12 artikel yang telah direview, efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan warfarin dan kombinasi warfarin dengan obat lain yaitu perdarahan, nekrosis kulit, vaskulitis leukositoklastik, gangguan ginjal, eosinophilia. Efek samping yang paling sering terjadi selama 5 tahun terakhir ini yaitu perdarahan ditemukan pada 6 artikel.

DAFTAR PUSTAKA

- Tadros R, dan Shakib S. Warfarin – indications, risks and drug interactions. *Aust Fam Physician*. 2010; 39(7): 476-9.
- Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol.

Volume 18 Nomor 2

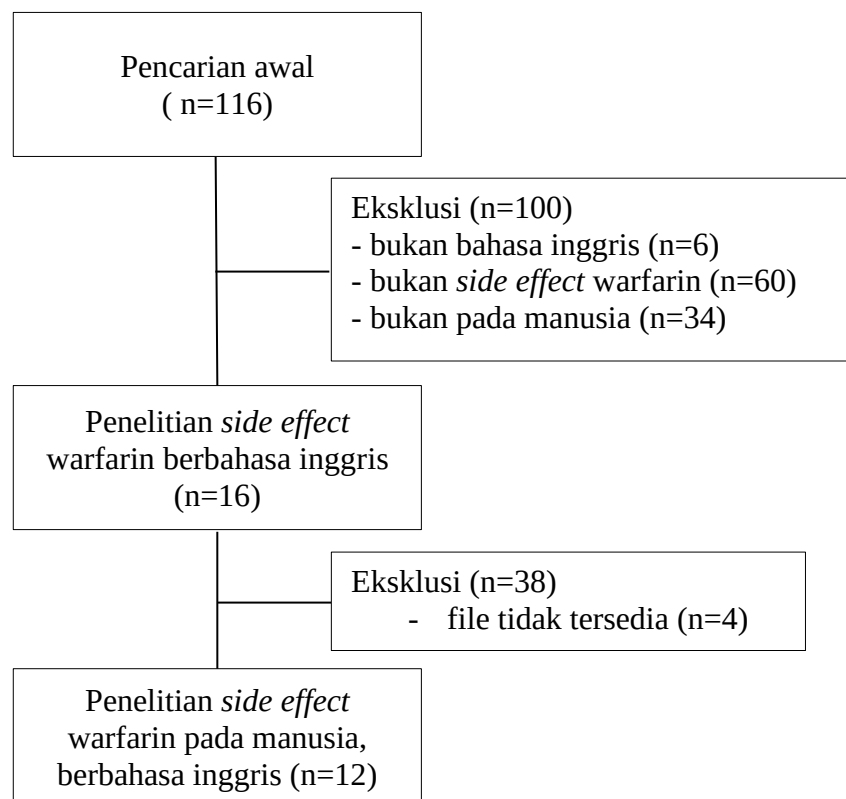
- Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(12): 1227-46.
- Denooz R, Douamba Z, Charlier C. Fatal intoxications by acenocoumarol, phenprocoumon and warfarin: method validation in blood using the total error approach, *J. Chromatogr B.* 2009; 877(23): 2344–8.
- Obayashi K, Nakamura K, Kawana J, Ogata H, Hanada K, Kurabayashi M, *et al.* VKORC1 Gene Variations are the Major Contributors of Variation in Warfarin Dose in Japanese Patient. *J Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80(2): 169 – 78.
- BPOM RI. Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Bagi Tenaga Kesehatan. Jakarta: BPOM RI; 2012. Tersedia online di https://e-meso.pom.go.id/web/useruploads/files/reference/56275c6f02e91_PEDOMAN%20MESO_NAKES.pdf [Diakses pada 13 Mei 2020].
- Herdaningsih S, Muhtadi A, Lestari K, dan Annisa N. Potensi Interaksi Obat-Obat Pada Resep Polifarmasi: Studi Restropektif Pada Salah Satu Apotek di Kota Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia.* 2016; 5(4): 288-92
- Michael, dan Ramadhania ZM. Obat Penginduksi Perdarahan. *Farmaka.* 2017;15(4):33-40.
- Teklay G, Shiferaw N, Legesse B, Bekele ML. Drug–drug interactions and risk of bleeding among inpatients on warfarin therapy: a prospective observational study. *Thromb J.* 2014; 12:20.
- Woroń J, Siwek M, Gorostowicz A. Adverse effects of interactions between antidepressants and medications used in treatment of cardiovascular disorders. *Psychiatr. Pol.* 2019; 53(5): 977–95
- Schmider J, Greenblatt DJ, Moltke von LL, Karsov D, Shader RI. Inhibition of CYP2C9 by selective serotonin reuptake inhibitors in vitro: Studies of phenytoin p-hydroxylation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 44(5): 495–8.
- Ikäheimo I, Karjalainen M, Tiihonen M, Haanpää M, Kautiainen H, Saltevo J, Mäntyselkä P. Clinically relevant drug-drug interactions and the risk for drug adverse effects among home-dwelling older persons with and without type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2019; 44(5): 735-41.
- Suh DC, Nelson WW, Choi JC, Choi I. Risk of hemorrhage and treatment costs associated with warfarin drug interactions in patients with atrial fibrillation. *Clin Ther.* 2012; 34(7):1569-82.
- Zanella L, Zoppellaro G., Marigo L, Denas G, Padayattil JS, Pengo V. Risk factors for intracranial hemorrhage during vitamin K antagonist therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A case-control study. *Cardiovasc Ther.* 2018; 36(5):e12458.
- van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010; 9(2): 167-76.
- Granziera S, Bertozzo G, Pengo V, Marigo L, Denas G, Petruzzellis F, *et al.* To treat or not to treat very elderly naive patients with atrial fibrillation with vitamin K antagonists (VKA): results from the VENPAF cohort. *Intern Emerg Med.* 2015;10(7): 795-804.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, *et al.* Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007; 120(8): 700-5.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, *et al.* Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet.* 1996; 348(9025): 423-8.
- Witt DM, Delate T, Hylek EM, Clark NP, Crowther MA, Dentali F, *et al.* Effect of warfarin on intracranial hemorrhage incidence and fatal outcomes. *Thromb Res.* 2013; 132(6): 770-5.

Volume 18 Nomor 2

- Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, *et al.* Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015; 313(8): 824-36.
- Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, *et al.* Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20(4): 637-42.
- Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CL, *et al.* Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke*. 2010; 41(6): 1222-8.
- Song TJ, Kim J, Song D, Nam HS, Kim YD, Lee HS, *et al.* Association of cerebral microbleeds with mortality in stroke patients having atrial fibrillation. *Neurology*. 2014; 83(15): 1308-15.
- Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology*. 2000; 55(7): 947-51.
- Pemberton MN. Morbidity and mortality associated with the interaction of miconazole oral gel and warfarin. *Br Dent J*. 2018; 225(2):129-32
- O'Reilly RA, Goulart DA, Kunze KL, Neal J, Gibaldi M, Eddy AC, *et al.* Mechanisms of stereoselective interaction between miconazole and racemic warfarin in human subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1992; 51(6): 656-667.
- Tajima-Okuba R, Tsuruoka S, Moriyama N, Kanneda T, Yamagata K. Interaction of miconazole oral gel with warfarin and cyclosporine in a patient with nephrotic syndrome. *CEN Case Rep*. 2012; 1(1): 55-57.
- Dahlbäck, B. Blood coagulation. *The Lancet*. 2000; 355(9215): 1627-32.
- Eichhoff G. Warfarin-induced skin necrosis within psoriatic plaques. *Dermatology Online Journal*. 2019; 25(6):1-3.
- Sklar LR, dan Messman A. An Atypical Case of Warfarin-Induced Skin Necrosis. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2017; 1(4): 359-61.
- Mahdizadeh F, dan Safari S. 2017. Concurrent Hand and Penile Gangrene following Prolonged Warfarin Use; a Case Report. *Emergency*. 2017; 5(1): 1-3.
- Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(2): 325-32.
- Thornsberry LA, Losicco KI, English JC. The skin and hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(3): 450-62.
- Elantably D, Mourad A, Elentably A, Effat M. Warfarin induced leukocytoclastic vasculitis: an extraordinary side effect. *J Thromb Thrombolysis*. 2019; 49(1): 149-52.
- Yaghoubian B, Ngo B, Mak M, Ostrzega E, Tesoro J, Mitani GH. Warfarin-induced leukocytoclastic vasculitis. *Cutis*. 2005; 75(6): 329-38.
- Mendonca S, Gupta D, Valsan A, Tewari R. Warfarin related acute kidney injury: A case report. *Indian J Nephrol*. 2017; 27(1):78-80.
- Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, *et al.* Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: A report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54(6): 1121-6.
- Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, Nadasdy T, Nadasdy G, Wu H, *et al.* Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(10): 1856-62.
- Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami JR. Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(3): 461-7.
- Goudarzipour K, Ghazizadeh F, Hoseini TH, Behnam B. Warfarin-induced

Volume 18 Nomor 2

- Eosinophilia in a Child with urkitt Lymphoma: A Case Report. *Iran J Pharm Res.* 2015; 14(3): 887-90.
- Qian S, Zhou J, Bian P, Shi L. Transient Increase in International Normalized Ratio (INR) and Bleeding Risk Following Alendronate Sodium in Elderly Patients on Warfarin: Two Case Reports. *Medicine.* 2020; 99(2):e18698.
- Li J, Guo Y, Wang C. Clinical features and risk factors of stroke/ thromboembolism and bleeding in the elderly patients with atrial fibrillation. *Chin J Cardiol.* 2013; 41(11): 927–30.
- Chinese Medical Association Society of Gerontology. Chinese experts' consensus on warfarin anticoagulant therapy. *Chin J Intern Med.* 2013; 52: 76–82.
- Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, *et al.* Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate-therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone.* 2014; 58: 48–54.
- Benavides F, Grossman N, Poggi H, Nieto E, Bertrán A, Araos D, *et al.* Effect of VKORC1 and CYP2C9 variants on dosage of oral anticoagulants in Chilean individuals. *Rev Med Chil.* 2015; 143(11): 1369-76.
- Binkley N, Krueger D, Engelke J, Suttie J. Vitamin K deficiency from long-term warfarin anticoagulation does not alter skeletal status in male rhesus monkeys. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(5): 695–700.
- Weyker D, Li X, Wygant GD, Theodore L, Hamilton M, Luo X, *et al.* Effectiveness and Safety of Apixaban versus Warfarin as Outpatient Treatment of Venous Thromboembolism in U.S. Clinical Practice. *Thrombosis and Haemostasis.* 2018; 118(11): 1951-61.
- Tanay A, Yust I, Brenner S, Koffler M, Abramov AL. Dermal vasculitis due to coumadin hypersensitivity. *Dermatologica.* 1982; 165(3): 178–185.
- Minno AD, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, *et al.* Old and New Oral Anticoagulants: Food, Herbal Medicines and Drug Interactions. *Blood Rev.* 2017; 31(4): 193-203.

**Gambar 1.** Bagan Alir Pencarian**Tabel 1.** Daftar Artikel

No Artikel	Penulis	Tahun Terbit	Lokasi Penelitian	Tipe Studi
1	Goudarzipour <i>et al.</i> (39)	2015	Iran	<i>Case Report</i>
2	Sklar dan Messman (29)	2017	USA	<i>Case Report</i>
3	Mahdizadeh dan Safari (30)	2017	Iran	<i>Case Report</i>
4	Mendonca <i>et al.</i> (35)	2017	India	<i>Case Report</i>
5	Weyker <i>et al.</i> (46)	2018	USA	<i>Clinical Trial</i>
6	Zanella <i>et al.</i> (13)	2018	Italia	<i>Observasional</i>
7	Pemberton (24)	2018	-	<i>Case Report</i>
8	Woroń <i>et al.</i> (9)	2019	Polandia	<i>Observasional</i>
9	Ikäheimo <i>et al.</i> (11)	2019	Finlandia	<i>Observasional</i>
10	Eichhoff (28)	2019	New Zealand	<i>Case Report</i>
11	Elantably <i>et al.</i> (33)	2019	-	<i>Case Report</i>
12	Qian <i>et al</i> (40)	2020	Cina	<i>Case Report</i>

Tabel 2. Efek Samping Penggunaan Warfarin

No Artikel	Penulis	Tahun Terbit	Tipe Studi	Kombinasi Obat	Hasil Penelitian
5	Weyker <i>et al.</i> (46)	2018	<i>Clinical Trial</i>	Obat tunggal	Warfarin memiliki risiko perdarahan lebih tinggi dibandingkan apixaban
8	Woroń <i>et al.</i> (9)	2019	<i>Observasional</i>	Vortioxetine-Warfarin Trazadone-Warfarin	2 kasus kombinasi vortioxetine-warfarin menyebabkan komplikasi

					hemoragik (mimisan dan perdarahan dari saluran kemih)
					Kombinasi trazadone-warfarin menyebabkan trombosis perifer
					Pasien penderita diabetes yang mengonsumsi warfarin memiliki risiko perdarahan sedikit lebih tinggi
9	Ikäheimo <i>et al.</i> (11)	2019	<i>Observasional</i>	Antidiabetes-warfarin	Perdarahan intrakranial (ICH).
6	Zanella <i>et al.</i> (13)	2018	<i>Observasional</i>	Antidabetes-warfarin-obat lain	Perdarahan menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi
7	Pemberton (24)	2018	<i>Case Report</i>	Tidak disebutkan	Meningkatkan nilai INR, memiliki risiko perdarahan
				Gel miconazole oral – warfarin	Warfarin menginduksi nekrosis kulit (WISN)
12	Qian <i>et al.</i> (40)	2020	<i>Case Report</i>	Warfarin-Alendronate Sodium	Warfarin menginduksi nekrosis kulit (WISN)
2	Sklar dan Messman (29)	2017	<i>Case Report</i>	Warfarin, aspirin, ticagrelin, UFH,	Warfarin menginduksi nekrosis kulit (WISN)
3	Mahdizadeh dan Safari (30)	2017	<i>Case Report</i>	Tidak disebutkan	Warfarin menginduksi nekrosis kulit (WISN)
10	Eichhoff (28)	2019	<i>Case Report</i>	Kortikosteroid topikal-warfarin	Warfarin menginduksi nekrosis kulit (WISN)
11	Elantably <i>et al.</i> (33)	2019	<i>Case Report</i>	Warfarin, aspirin, furosemid, digoxin, omeprazole	Warfarin menginduksi vaskulitis
1	Goudarzipour <i>et al.</i> (39)	2015	<i>Case Report</i>	Kemoterapi-warfarin	leukositoklastik
4	Mendonca <i>et al.</i> (35)	2017	<i>Case Report</i>	Tidak disebutkan	Eosinophilia
					<i>Warfarin -related nephropathy (WRN),</i>