

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk menganalisis pola penggunaan antikoagulan pada pasien penyakit stroke emboli yang meliputi jenis antikoagulan, besarnya dosis, frekuensi serta lama penggunaan antikoagulan. Selain itu juga dilakukan identifikasi masalah terkait penggunaan antikoagulan meliputi ketepatan dosis, efek samping obat dan interaksi antikoagulan dengan obat lainnya. Penelitian ini dilakukan di Ruang Rawat Inap Departemen Ilmu Penyakit Saraf RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan melakukan penelusuran dan pencatatan Dokumen Medik Kesehatan (DMK) pasien dengan diagnosis stroke emboli yang mendapat terapi antikoagulan periode 1 Januari 2012-31 Desember 2014. Pada penelitian ini diperoleh dokumen medik kesehatan sebanyak 162 pasien, dengan jumlah yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 24 kasus.

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan, karena belum dapat menampilkan data berupa alasan pemilihan jenis antikoagulan, alasan penggantian antikoagulan, dan alasan ketidakteraturan dalam monitoring antikoagulan. Selain itu dalam penelitian ini juga terdapat ketidaklengkapan data karena singkatnya waktu dan desainnya yang retrospektif.

Pada hasil penelitian, didapatkan distribusi sampel pasien penyakit stroke emboli berdasarkan jenis kelamin adalah sebanyak 11 pasien laki-laki (46%) dan 13 pasien perempuan (54%). Dari hasil ini diketahui bahwa distribusi sampel pasien perempuan lebih

banyak daripada pasien laki-laki, namun hal ini kurang sesuai dengan teori yang ada. Stroke emboli merupakan bagian dari stroke iskemik, dan secara teori tingkat kejadian stroke iskemik lebih tinggi pada jenis kelamin laki-laki daripada perempuan. Hal ini mungkin disebabkan karena perbedaan gaya hidup, seperti kebiasaan merokok. Selain itu, pada laki-laki tidak terdapat perlindungan vaskular dari estrogen endogen, dan hal ini yang dapat berkontribusi pada resiko terjadinya stroke. (Fagan and Hess, 2008; Zhang *et al.*, 2011; Palm *et al.*, 2012). Ketidak sesuaian antara hasil penelitian dengan teori ini diduga dikarenakan tidak semua pasien stroke emboli masuk ke dalam kriteria inklusi dalam penelitian ini, sehingga tidak semua pasien dijadikan sampel dan dicatat oleh peneliti.

Berdasarkan usia, 24 kasus yang ada terdistribusi sebagai berikut. Kategori usia yang digunakan berdasarkan klasifikasi dari Hasil Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan RI tahun 2013. Kasus dengan pasien yang berusia 15-24 tahun sebanyak 1 pasien (4%), kasus dengan pasien berusia 35-44 tahun sebanyak 2 pasien (8%), kasus dengan pasien berusia 45-54 tahun sebanyak 3 pasien (12%), kasus dengan pasien berusia 55-64 tahun sebanyak 8 pasien (33%), kasus dengan pasien berusia 65-74 tahun sebanyak 6 pasien (25%) dan kasus dengan pasien berusia ≥ 75 tahun sebanyak 4 pasien (17%). Dari hasil distribusi pasien didapatkan bahwa distribusi pasien paling tinggi berada pada kelompok usia 55-64 tahun yakni sebesar 34%. Berdasarkan sebuah studi, didapatkan bahwa insiden stroke iskemik paling tinggi terjadi pada usia ≥ 55 tahun, dan jika dibandingkan dengan penelitian ini maka hasil penelitian yang

diperoleh telah sesuai (Zhang *et al.*, 2011). Pada hasil penelitian ini terdapat 18 pasien yang berusia ≥ 55 tahun, dengan persentase sebesar 75%.

Stroke emboli merupakan salah satu penyakit serebrovaskular yang memiliki berbagai macam faktor resiko. Pada tabel V.1 telah dipersentasekan beberapa faktor resiko yang terdapat di 24 kasus dalam penelitian ini. Ada empat faktor resiko yang ditampilkan, dan faktor resiko tertinggi yang dimiliki oleh pasien dalam penelitian ini adalah penyakit jantung dengan persentase sebesar 31%. Hal ini sesuai dengan teori, karena dalam sebuah studi disebutkan bahwa riwayat penyakit jantung koroner merupakan faktor resiko yang signifikan bagi penyakit stroke tromboemboli. Dalam studi yang sama juga disebutkan bahwa faktor jantung memiliki peran penting sebagai faktor resiko dalam penyakit serebrovaskular (Eapen *et al.*, 2009). Keadaan jantung yang abnormal seperti fibrilasi atrium, infark miokard, penyakit katub jantung, dan kondisi-kondisi lainnya merupakan faktor resiko utama terjadinya stroke (Silva *et al.*, 2011).

Faktor resiko dengan persentase tertinggi kedua adalah hipertensi, dimana dari 24 kasus terdapat 12 kasus dengan pasien yang memiliki hipertensi (27%). Hal ini juga sesuai dengan teori karena banyak literatur yang menyatakan bahwa hipertensi merupakan salah satu faktor resiko paling penting pada semua jenis stroke (Silva *et al.*, 2011; Fahimfar *et al.*, 2012; Palm *et al.*, 2012). Penyebab dari proses patofisiologi ini adalah karena aktivasi sistem neuroendokrin (sistem saraf simpatik, sistem rennin-angiotensin, dan sistem glukokortikoid) serta peningkatan *cardiac output*. Dalam

sebuah studi juga dikatakan bahwa tekanan darah tinggi beresiko menimbulkan kambuhnya stroke dari penderita. Hal ini juga menunjukkan bahwa tekanan darah tinggi berhubungan dengan hasil terapi yang buruk setelah masa stroke akut (Wilmott *et al.*, 2004). Selain itu peningkatan tekanan darah memiliki peran penting pada perkembangan penyakit vaskular, termasuk penyakit jantung koroner, kegagalan ventrikular, aterosklerosis aorta dan penyumbatan pembuluh darah kecil, dalam hal ini adalah arteri otak (Silva, *et al.*, 2011).

Selanjutnya ada pula faktor resiko yang memiliki persentase cukup tinggi yakni sebesar 24%, yakni riwayat stroke dari pasien. Dalam sebuah literatur dikatakan bahwa sebenarnya resiko stroke yang paling besar adalah ketika seseorang pernah mengalami serangan iskemik sementara (*Transient Ischemic Attack/TIA*) atau pernah mengalami stroke sebelumnya. Bagi pasien ini, hal penting yang harus dilakukan adalah mengurangi faktor resiko yang ada dengan pencegahan sekunder dari stroke (Silva *et al.*, 2011).

Faktor resiko yang terakhir adalah diabetes mellitus. Diabetes juga diyakini menjadi faktor resiko dari stroke iskemik. Pasien dengan diabetes memiliki resiko sebesar 1,5-3 kali lebih besar untuk terkena stroke daripada orang biasa. Diabetes juga melipatgandakan resiko kambuhnya stroke. *Outcome* stroke juga dapat memburuk karena diabetes meningkatkan kematian dan disabilitas fungsional neurologis. Orang dengan diabetes juga secara umum memiliki faktor resiko stroke yang lain seperti hipertensi dan fibrilasi atrium (Zhang *et al.*, 2013).

Stroke emboli memiliki beberapa penyebab yakni sumber di jantung seperti fibrilasi atrium; infark miokardium; penyakit jantung

rematik; dan beberapa kondisi abnormalitas jantung lainnya dan sumber tromboemboli aterosklerotik di arteri seperti bifurkasio karotis komunis; arteri vertebralis distal. Berdasarkan literatur penyebab terbanyak dari stroke emboli adalah akibat fibrilasi atrium (Arboix and Alio, 2010; Kernan *et.al*, 2014). Pada hasil penelitian didapatkan bahwa terdapat 64% pasien (16 pasien) yang embolinya berasal dari fibrilasi atrium, 12% pasien (3 pasien) dengan emboli berasal dari penyakit jantung koroner, dan masing-masing 1 pasien (4%) dengan penyebab stroke emboli berupa Tetralogi of Fallot, infark miokard akut, kardiomiopati, LV trombus dan juga karena terdapat *rupture* plak di bifurkasio carotis dan karena DVT. Dari sini dapat dikatakan bahwa hasil penelitian yang diperoleh telah sesuai dengan teori karena persentase fibrilasi atrium paling besar yakni 67%.

Kondisi jantung yang biasanya beresiko tinggi menyebabkan stroke emboli adalah fibrilasi atrium, infark miokard, penyakit katub prostetik, miokardiopati, mitral stenosis rematik, dan masih banyak lagi. Namun fibrilasi atrium merupakan penyebab paling penting dari stroke emboli. Prevalensi fibrilasi atrium akan meningkat seiring pertambahan usia. Gangguan ini berhubungan dengan penyakit jantung valvular, gangguan tiroid, hipertensi dan konsumsi alkohol. Fibrilasi atrium kronik yang kambuh akan membawa resiko stroke yang tinggi. Fibrilasi atrium dapat menyebabkan stroke karena hal ini membuat kontraksi yang inadkuat, dan menyebabkan stasis pada atrium kiri. Kondisi stasis ini berhubungan dengan peningkatan konsentrasi fibrinogen, D-dimer, faktor von Willerbrand, yang mendukung fase protrombotik, mempengaruhi pembentukan trombus dan sebagai konsekuensinya

akan meningkatkan embolisasi serebral. Pada pasien ini, disfungsi ventrikel kiri dan ukuran atrium kiri merupakan penentu ekokardiogram pada terjadinya tromboembolisme (Arboix and Alio, 2010).

Fibrilasi atrium seringkali berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas terkait penyakit serebrovaskular (*CVA/cerebrovascular accident*)/TIA. Beberapa studi acak telah mengevaluasi efek antikoagulan dari aspirin, antiplatelet, dan antikoagulan oral seperti warfarin atau agen baru lainnya dalam tingkat kejadian tromboembolisme. Beberapa sistem penilaian faktor resiko digunakan untuk memprediksi resiko tromboemboli yang berguna dalam menentukan pasien mana yang lebih membutuhkan terapi antikoagulan. Sistem penilaian yang paling banyak digunakan adalah skoring CHADS₂. Kepanjangan dari CHADS₂ adalah *congestive heart failure/LV dysfunction, hypertension, 75 years of age or older, diabetes mellitus*, dan adanya riwayat stroke atau *Transienst Ischemic Attack*. Masing-masing faktor resiko memiliki skor 1, kecuali faktor resiko stroke atau TIA memiliki skor 2. Skor CHADS₂ tiap pasien dengan fibrilasi atrium akan dijumlah berdasarkan faktor resiko yang dimilikinya, dan dari sini dapat direkomendasikan terapi yang diterimanya (Winkle *et.al*, 2014).

Jika nilai CHADS₂ pasien adalah 0, maka ia memiliki tingkat resiko stroke rendah. Jika nilainya 1 termasuk memiliki tingkat resiko stroke sedang, dan jika nilainya ≥ 2 maka termasuk tingkat resiko stroke tinggi. Berdasarkan penilaian ini maka pasien dengan resiko stroke tinggi harus menerima terapi antikoagulan oral.

Sementara pasien dengan tingkat resiko rendah dan sedang akan menerima sistem skoring lainnya yakni CHA₂DS₂-VASc.

CHA₂DS₂-VASc merupakan singkatan dari *congestive heart failure/LV dysfunction, hypertension, 75 years of age or older, diabetes mellitus*, adanya riwayat stroke atau *Transienst Ischemic Attack, vascular disease, age 65-74 y.o, sex category. Vascular disease* yang dimaksud adalah jika pasien memiliki penyakit vaskular seperti infark miokard, plak aorta, atau penyakit arteri perifer. *Sex category* yang dimaksud adalah jika pasien berjenis kelamin perempuan. Semua faktor resiko memiliki skor 1 kecuali 75 *years of age or older* dan adanya riwayat stroke atau TIA memiliki skor 2. Sistem skoring ini tampak lebih kompleks, namun beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa skoring menggunakan CHA₂DS₂-VASc serupa dengan CHADS₂, namun CHA₂DS₂-VASc bersifat lebih prediktif pada pasien dengan nilai CHADS₂ ≤ 1 (Armaganijan *et.al*, 2012).

Beberapa *guideline* seperti *guideline* dari CCF (*Canadian Cardiovascular Society*), ACCP (*American College of Chest Physicians*), dan ESC (*European Society of Cardiology*), merekomendasikan sistem skoring CHADS₂ digunakan pertama kali, dan sistem skoring CHA₂DS₂-VASc digunakan hanya pada pasien dengan nilai CHADS₂ ≤ 1 untuk mengidentifikasi faktor resiko yang lebih spesifik pada pasien dengan tingkat resiko stroke rendah atau sedang. Jika nilai CHA₂DS₂-VASc = 0, maka terapi antitrombotik tidak perlu diberikan. Jika nilainya =1, dapat diberikan antikoagulan oral atau asetosal (75-325 mg/hari), namun antikoagulan oral lebih direkomendasikan. Jika skornya ≥ 2, maka terapi antikoagulan oral

harus direkomendasikan (Armaganijan *et.al*, 2012; Blostein and Kerzner, 2012; Skanes *et al.*, 2012). Hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa rentang nilai CHADS₂ pasien adalah dari 1-6, dan bagi 4 orang pasien yang memiliki nilai CHADS₂ sebesar 1, dilakukan lagi perhitungan nilai CHA₂DS₂-VASc dan didapatkan hasil bahwa 3 orang pasien dengan nilai CHA₂DS₂-VASc sebesar 2 dan 1 orang pasien dengan nilai CHA₂DS₂-VASc sebesar 3. Dari sini dapat dilihat bahwa hasil penelitian telah sesuai dengan teori, dan tidak ada terapi yang tidak sesuai dengan hasil skoring CHADS₂ dan CHA₂DS₂-VASc.

Upaya pengendalian kambuhnya iskemia otak adalah memberikan rekomendasi berdasarkan *evidence-based* kepada para klinisi untuk mencegah terjadinya stroke kembali di masa depan bagi penderita. Rata-rata tahunan tingkat kejadian kambuhnya stroke adalah sebesar 3-4%, dimana angka ini menunjukkan persentase yang rendah dan hal ini disebabkan karena upaya pencegahan yang dilakukan berjalan baik. Salah satu upaya pencegahan yang dapat dilakukan adalah dengan strategi efektif untuk mengatasi fibrilasi atrium dan penyebab lain pada kejadian stroke emboli (Kernan *et al.*, 2014).

Terkait dengan hal di atas, antikoagulan oral merupakan terapi pilihan untuk pencegahan sekunder setelah stroke emboli. *Guideline* dari *American Heart Association/American Stroke Association* tahun 2014 dan *guideline* PERDOSSI tahun 2011 mengenai penatalaksanaan stroke iskemik tipe kardioemboli juga menyatakan bahwa pencegahan sekunder dari stroke emboli pada berbagai kondisi abnormalitas jantung seperti fibrilasi atrium, infark miokard akut, trombus ventrikular kiri, dan kondisi-kondisi lain

adalah dengan menggunakan antagonis vitamin K seperti warfarin (Fuentes *et al.*, 2014; Kernan *et al.*, 2014). Khusus untuk stroke emboli dengan fibrilasi atrium, antikoagulan oral baru seperti dabigatran, rivaroxaban, dan apixaban juga dapat digunakan selain antagonis vitamin K.

Warfarin merupakan antikoagulan oral yang paling banyak digunakan di seluruh dunia (Cervera and Chamorro, 2010). Dalam literatur lain juga dikatakan bahwa warfarin merupakan terapi standar pada pasien yang mengalami tromboemboli (Lam *et al.*, 2010). Antikoagulan merupakan terapi yang direkomendasikan Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 24 pasien terdapat 92% pasien yang menerima warfarin, 12% pasien yang menerima dabigatran, dan masing-masing 4% pasien yang menerima rivaroxaban, fondaparinux dan enoksaparin. Maka hasil penelitian yang diperoleh telah sesuai dengan teori, karena dari beberapa jenis antikoagulan yang digunakan pada 24 kasus dalam penelitian ini, warfarin merupakan jenis antikoagulan yang paling banyak dipakai dengan persentase sebesar 92%.

Mekanisme kerja warfarin adalah memberikan efek antikoagulan dengan menghambat enzim yang bertanggung jawab dalam siklus interkonversi vitamin K di dalam liver, yang mana dibutuhkan untuk memodulasi karboksilasi γ dari residu glutamate pada region N-terminal dari protein yang bersifat *vitamin K-dependent*. Faktor koagulasi yang bersifat *vitamin K-dependent* ini meliputi faktor II, VII, IX, dan X memerlukan karboksilasi γ untuk memberikan aktivitas prokoagulan. Penghambatan tersebut menghasilkan molekul faktor koagulasi yang tidak sempurna yang secara biologik tidak aktif. Vitamin K ini kemudian harus dikurangi

untuk mengaktifkan ulang molekul tersebut. Warfarin mencegah metabolisme reduktif vitamin K epoksid yang tidak aktif kembali ke bentuk hidrokuinon aktifnya, melalui penghambatan enzim yang mengkatalisis reaksi ini yaitu enzim vitamin K epoksid reduktase. Warfarin tidak memiliki efek langsung pada faktor pembekuan atau pada pembentukan trombus (Haines *et al.*, 2008; Ageno *et al.*, 2012). Efektivitas warfarin sebagai terapi pencegahan sekunder stroke telah disebutkan dalam *European Atrial Fibrillation (EAFT)*. Hasil dari uji ini adalah jika dibandingkan dengan plasebo, warfarin secara substansial dapat mengurangi efek utama dari AF yakni kematian vaskular, infark miokard, stroke atau embolisme sistemik. Resiko stroke tahunan juga menurun dari 12% menjadi 4%. Secara umum, penggunaan warfarin relatif aman, dengan tingkat perdarahan tahunan sebesar 1,3% pada pasien yang diberi warfarin, sementara tingkat perdarahan pada pasien yang diberi plasebo atau aspirin sebesar 1% (Ageno *et al.*, 2012). Sementara untuk heparin, beberapa uji telah menunjukkan bahwa baik UFH maupun LMWH tidak menunjukkan manfaat pada terapi stroke iskemik akut maupun TIA, meskipun pada satu studi ditunjukkan bahwa pengembalian fungsional otak berkembang cepat setelah kejadian stroke emboli akibat fibrilasi atrium, namun tetap ada resiko terjadinya transformasi perdarahan. Heparin juga secara umum memiliki beberapa keterbatasan karena adanya ikatan elektrostatik heparin dengan protein, menyebabkan hubungan intensitas antikoagulan dengan dosis tidak dapat diprediksi, adanya resistensi heparin dan klirens tergantung dosis, ditambah lagi heparin tidak menginaktivasi ikatan thrombin-gumpalan dan faktor Xa. Beberapa keterbatasan ini menyebabkan pengembangan antikoagulan lebih diarahkan pada

jenis yang memiliki profil farmakologi lebih baik, seperti LMWH dan antikoagulan oral (Mueller, 2004).

Dalam pemberian terapi warfarin, ada tes laboratorik yang harus dilakukan untuk memonitor dosis dari pengobatan. Tes laboratorik yang lazim digunakan adalah PT (Prothrombin Time) dan INR (International Normalized Ratio). Pada awalnya, tes nilai PT merupakan tes yang paling banyak digunakan untuk memonitoring terapi antikoagulan oral. Namun WHO merekomendasikan standarisasi monitoring antikoagulan oral berdasarkan nilai PT dalam bentuk nilai INR. Tes INR dilakukan untuk mempertahankan respon antikoagulan berada dalam rentang terapeutik. Mempertahankan nilai INR untuk berada dalam nilai rentang target adalah kunci untuk meminimalisir resiko perdarahan dan mengedepankan manfaat dari antikoagulan (Clarke *et al.*, 2006; Ageno *et al.*, 2012).

Sebelum terapi warfarin diberikan perlu dilakukan tes pre-inisiasi yang meliputi INR inisial, PT, aPTT, dan tes fungsi liver (Clarke *et al.*, 2006). INR inisial ini harus sudah diperoleh nilainya maksimal pada hari ke-3 setelah pemberian, dan jika tidak ada tanda-tanda perdarahan maka terapi dapat dilanjutkan sesuai dosis dengan mempertimbangkan variasi INR pada pasien (Hirsh *et al.*, 2003; Cushman *et al.*, 2011; Blostein and Kerzner, 2012). Tes INR selanjutnya sebaiknya dilakukan 3-4 hari sekali, sampai nilai INR terapeutik menjadi stabil. Jika ada perubahan dosis atau nilai INR menurun, tes INR harus dilakukan dalam waktu 1-2 minggu. Jika nilai INR sudah sangat stabil, misal dalam waktu 6 bulan lamanya, INR dapat dicek setiap 12 minggu (Blostein and Kerzner, 2012).

Mengacu pada *Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack* dari AHA/ASA, rekomendasi target INR untuk penderita stroke iskemik dengan fibrilasi atrium adalah 2,5 (nilai rentang 2,0-3,0). Target nilai INR yang sama juga direkomendasikan pada penderita stroke dengan infark miokard akut, LV trombus, kardiomiopati, dan kondisi abnormalitas jantung lainnya (Kernan *et al.*, 2014). Oleh karena itu pengaturan dosis terapi antikoagulan pada pasien stroke emboli harus mengacu pada rentang nilai INR di atas. Bahkan dalam *guideline* lain juga disebutkan bahwa bagi pasien yang diterapi dengan antikoagulan, memenuhi INR terapeutik dalam rentang 2,0-3,0 lebih direkomendasikan daripada nilai INR yang lebih rendah (< 2) atau nilai INR lebih tinggi (> 3) (Holbrook *et al.*, 2012).

Selama lebih dari 50 tahun, warfarin telah menjadi satu-satunya antikoagulan oral yang digunakan. Namun dalam beberapa tahun terakhir ditemukan antikoagulan oral baru yakni dabigatran, rivaroxaban dan apixaban. Tidak seperti warfarin yang memiliki indeks terapi sempit dan membutuhkan pengaturan dosis individual berdasarkan nilai INR, antikoagulan oral baru memiliki indeks terapi luas, dapat diberikan dalam dosis yang pasti (*fixed doses*), dan tidak memerlukan monitoring laboratorium yang rutin. Konsekuensinya adalah penggunaan antikoagulan oral lebih tepat untuk digunakan karena efektif, aman dan nyaman untuk digunakan (Bauer, 2013).

Terdapat beberapa uji klinik fase 3 dari antikoagulan oral baru yang membandingkan efikasi dan keamanan dari antikoagulan baru dibandingkan dengan warfarin pada pasien dengan fibrilasi atrium dan stroke/TIA. Uji dari (THE RE-LY) *The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* yang dilakukan

tahun 2010 telah membandingkan efek dabigatran dengan warfarin pada pasien dengan fibrilasi atrium dan riwayat stroke/TIA. Uji lain dari ROCKET AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) yang dilakukan pada tahun 2012 menunjukkan manfaat yang serupa pada pasien dengan atau tanpa riwayat stroke/TIA. Uji selanjutnya dari ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) yang juga dilakukan tahun 2012 menganalisis penggunaan apixaban 5 mg dengan warfarin pada pencegahan stroke/embolisme sistemik pada pasien dengan riwayat stroke. Tiga macam uji klinik yang telah disebutkan di atas memberikan kesimpulan yang serupa. Hasil dari uji klinik di atas adalah stroke dan embolisme sistemik berkurang secara signifikan pada pasien yang menerima antikoagulan oral baru. Untuk pencegahan stroke iskemik, antikoagulan oral baru memiliki efikasi yang serupa dengan warfarin. Secara umum penggunaan antikoagulan oral baru memiliki profil keamanan yang lebih baik daripada warfarin, namun demikian penggunaan antikoagulan oral baru berhubungan dengan peningkatan perdarahan gastrointestinal (Sardar *et al.*, 2013; Hanley and Kowey, 2015).

Hal penting yang seharusnya diperhatikan adalah kemampuan uji meta-analisis untuk meningkatkan keakuratan dalam penilaian manfaat antikoagulan oral antara satu uji dengan uji yang lain. Baik resiko stroke maupun perdarahan yang dialami oleh pasien dengan fibrilasi atrium memiliki variasi yang signifikan. Populasi yang beresiko tinggi, seperti pasien lansia (≥ 75 tahun), memiliki

riwayat stroke/TIA, dan gangguan renal memiliki kemungkinan peningkatan terjadinya stroke iskemik maupun perdarahan. Kriteria inklusi dari pada uji coba ini bervariasi dan kurang mewakili. Kelemahan lain dari antikoagulan oral baru seperti belum adanya antidotum yang spesifik jika antikoagulan oral baru ini menyebabkan perdarahan dan penggunaan antikoagulan baru yang tidak diperbolehkan pada pasien dengan gangguan ginjal karena obat-obat ini diekskresi melalui ginjal. Selain itu masalah biaya antikoagulan oral baru yang lebih mahal daripada warfarin juga tetap menjadi perhatian (Weitz and Gross, 2012; Hanley and Kowey, 2015).

Dari sisi efikasi dan keamanan, antikoagulan oral baru terlihat lebih baik daripada warfarin dengan berbagai kelebihanannya. Namun penggunaan antikoagulan baru ini masih belum umum di kalangan klinisi dikarenakan penelitian, strategi, dan standarisasi terapi terapi antikoagulan baru masih terbatas. Maka dari itu, warfarin masih menjadi pilihan pertama bagi terapi stroke iskemik kardioemboli, terlebih bagi pasien yang tidak patuh, karena waktu paruh singkat akan meningkatkan risiko tromboemboli pada pasien-pasien yang tidak patuh dengan pengobatan. Warfarin lebih murah, mudah didapat, dan sama efektifnya dengan antikoagulan oral baru jika digunakan dalam dosis kisaran INR 2-3. Oleh karena itu, pada pasien yang stabil dengan terapi warfarin, tidak perlu dilakukan penggantian ke antikoagulan oral baru (Roveny, 2015; Hanley and Kowey, 2015). Pemilihan agen antitrombotik harus berdasarkan individual, yakni dengan melihat faktor resiko, harga, tolerabilitas, preferensi pasien, potensial interaksi obat, dan karakteristik klinik lain meliputi fungsi renal dan tes INR jika pasien menerima terapi antagonis vitamin K (Kernan *et al.*, 2014).

Hasil penelitian mengenai dosis terapi dan frekuensi pemberian antikoagulan tampak pada tabel V.4. Dosis warfarin diberikan kepada 38 pasien dalam rentang 0,5-6 mg sebanyak 1x sehari. Dosis warfarin yang paling banyak diberikan sebesar 2 mg, dan sebagian besar pasien juga diberikan warfarin dengan *loading dose* sebesar 2 mg. Dabigatran diberikan kepada 3 pasien dengan regimentasi dosis 1x110 mg dan 2x110 mg. Enoksaparin diberikan kepada 1 pasien dengan dosis 2x60 mg dan dosis fondaparinux 1x2,5 mg diberikan kepada 1 pasien. Rivaroxaban diberikan dengan dosis 1x15 mg kepada 1 pasien. Dalam pemberian terapi satu pasien dapat menerima lebih dari satu macam jenis terapi.

Pada hasil penelitian yang diperoleh juga didapatkan data antikoagulan yang diberikan kepada pasien tidak hanya satu jenis, namun juga bisa lebih dari satu jenis. Hal ini diduga karena antikoagulan yang diberikan tidak hanya diindikasikan pada beberapa kondisi yang dialami pasien. Dari hasil penelitian (tabel V.5) diketahui bahwa antikoagulan yang hanya diberikan sebanyak 1 jenis adalah warfarin saja, rivaroxaban saja, fondaparinux saja, atau dabigatran saja. Sementara pasien yang menerima >1 jenis antikoagulan adalah pasien no. 6 menerima terapi rivaroxaban, enoksaparin dan warfarin. Pasien diberikan rivaroxaban dan enoksaparin yang diindikasikan untuk DVT (*deep vein trombosis*). Sementara pada pasien no. 13 diberikan dabigatran dan warfarin, namun pada hari ke-5 warfarin dihentikan karena terjadi hemiplegi. Berdasarkan literatur tidak ditemukan pernyataan bahwa kondisi hemiplegi merupakan syarat penghentian pemberian antikoagulan. Maka dari itu perlu dilakukan konfirmasi kepada pihak klinisi terkait hal ini.

Seperti yang telah disebutkan di atas, dalam pemberian terapi warfarin, ada tes laboratorik yang harus dilakukan untuk memonitor dosis dari pengobatan. Dan tes laboratorik yang direkomendasikan oleh WHO adalah tes INR, dimana tes ini dilakukan untuk mempertahankan respon antikoagulan berada dalam rentang terapeutik. Idealnya INR inisial harus sudah dicek pada hari ke-3 setelah pemberian. Tes INR dilakukan tiap 3-4 hari sekali hingga nilai INR terapeutik menjadi stabil. Jika ada perubahan dosis nilai INR harus dicek selama waktu 1-2 minggu pemberian warfarin (Blostein and Kerzner, 2012). Dari 22 pasien yang menggunakan warfarin diketahui bahwa semuanya melakukan pengukuran nilai INR, namun tidak semua pasien melakukan pengukuran INR secara rutin. Terdapat beberapa pasien yang melakukan pengukuran nilai INR sebelum diberikan warfarin namun setelah penyesuaian dosis tidak lagi melakukan pengukuran INR.

Warfarin diberikan pada berbagai macam dosis dan diukur nilai rata-rata INR \pm SD dari setiap dosis. Pemberian warfarin 0,5 mg dilakukan hanya kepada 1 pasien dengan nilai sebesar 0,5. Pemberian warfarin dengan dosis 1 mg diperoleh nilai sebesar $1,35 \pm 0,28$. Pemberian warfarin dengan dosis 2 mg diperoleh nilai sebesar $1,67 \pm 1,07$. Pemberian warfarin dengan dosis 3 mg dilakukan kepada 1 pasien dengan nilai 2,79. Pemberian warfarin dengan dosis 4 mg diperoleh nilai $3,46 \pm 2,80$. Pemberian warfarin dengan dosis 5 mg diperoleh nilai sebesar $1,60 \pm 1,34$. Pemberian warfarin dengan dosis 6 mg diberikan kepada 1 pasien dan pasien ini melakukan pengukuran nilai INR beberapa kali, diperoleh nilai $0,96 \pm 0,11$. Berdasarkan *guideline*, pada kasus stroke emboli target INR yang harus dipenuhi adalah sebesar 2-3, dan jika nilai INR pasien terlalu

tinggi maka dapat dilakukan penurunan dosis atau penghentian penggunaan warfarin sementara (Cushman *et al.*, 2011).

Berdasarkan *guideline* dari *American Chest College Physician* 2012, idealnya dosis inisial dari warfarin diberikan sebesar 5-10 mg, namun bisa diberikan kurang dari 5 mg pada pasien lansia, gangguan nutrisi, penyakit hepar, gagal jantung atau beresiko tinggi mengalami perdarahan. Untuk pasien dengan target nilai INR 2,0-3,0; jika nilai INR < 2,0 maka dosis mingguan sebaiknya ditingkatkan sebesar 10-20% dan bila perlu diberikan terapi *bridging*. Jika nilai INR berada dalam rentang 3,1-4,0; dosis warfarin diturunkan sebesar 10-20%. Jika nilai INR berada dalam rentang 4,1-6,0; satu dosis warfarin dihilangkan kemudian mulai lagi dengan dosis yang lebih rendah (10-20%). Jika nilai INR berada dalam rentang 6,1-10,0; dua dosis warfarin dihilangkan dan cek kembali INR dalam kurun waktu 48 jam. Dan jika nilai INR $\geq 10,0$; hentikan penggunaan warfarin dan segera berikan 2,5 mg vitamin K lalu cek kembali nilai INR dalam kurun waktu 48 jam (Blostein and Kerzner, 2012).

Tabel V.7 menunjukkan lama penggunaan antikoagulan yang diperoleh dalam hasil penelitian ini. Dari data tersebut dapat diketahui bahwa penggunaan antikoagulan pada pasien stroke emboli untuk jenis warfarin adalah sebanyak 9 pasien menerima terapi selama < 7 hari, 8 pasien menerima terapi selama 7-14 hari, dan 5 pasien menerima terapi selama > 14 hari. Terdapat 1 pasien yang mengalami penundaan pemberian warfarin karena kemungkinan adanya perdarahan, dan 3 pasien yang mengalami penundaan karena adanya peningkatan INR. Terapi dabigatran diberikan dalam rentang

waktu < 7 hari sebanyak 1 pasien, dan 2 pasien diberikan terapi dalam rentang waktu 7-14 hari. Terapi enoksaparin diberikan selama 12 hari kepada 1 pasien. Terapi fondaparinux diberikan selama 3 hari kepada 1 pasien, dan terapi rivaroxaban diberikan selama 16 hari kepada 1 pasien.

Hasil penelitian sudah sesuai dengan teori karena untuk pasien dengan fibrilasi atrium lama penggunaan warfarin tidak dapat dipastikan, sementara lama terapi dengan indikasi pasca infark miokard akut adalah selama 3 bulan. Dalam hasil penelitian penggunaan enoksaparin diberikan selama 12 hari, dan hal ini sudah sesuai dengan teori karena durasi rata-rata dari penggunaan enoksaparin adalah 7 hari, dapat ditingkatkan hingga 17 hari berdasarkan hasil uji klinik (Medscape). Fondaparinux diberikan hingga 8 hari, dan pada hasil penelitian yang diperoleh sudah sesuai karena fondaparinux diberikan selama 2 hari lalu dihentikan yang diduga karena terjadi perdarahan (www.nhs.uk).

Dalam terapi pada penyakit stroke emboli, salah satu masalah terkait obat (*drug related problems*) yang akan dibahas adalah mengenai kesesuaian dosis. Pada penelitian ini dosis antikoagulan yang digunakan sebagian besar sudah sesuai dengan pustaka. Literatur yang digunakan di sini adalah berdasarkan ACCP *Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 9th ed, Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack* dari AHA/ASA, *Practice Guidelines for Anticoagulation Management 3rd ed Jewish General Hospital*, dan 2011 *Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant-Associated Bleeding Complications in Adults* dari American Society of Hematology.

Pada tabel V.8 ditampilkan kesesuaian dosis antara yang diberikan kepada pasien dengan pengaturan dosis pada pustaka. Pada penelitian ini semua dosis yang diberikan kepada pasien telah sesuai, namun masih ada yang kurang sesuai yakni pada pemberian dabigatran. Pada pasien no. 13, hari pertama dan kedua pasien masuk rumah sakit diberikan dabigatran dengan frekuensi 1x110 mg. Jika dibandingkan dengan teori hal ini kurang sesuai karena seharusnya dabigatran diberikan dengan frekuensi 2x110 mg untuk pasien dengan fibrilasi atrium. Namun dosis dabigatran sebanyak 1x110 mg ini hanya diberikan selama 2 hari, dan selanjutnya terapi dabigatran dilanjutkan dengan dosis 2x110 mg. Dabigatran berfungsi sebagai antikoagulan dengan mekanisme menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh thrombin, bukan melalui asam arakidonat, kolagen atau adenosine difosfat (Ageno *et al.*, 2012). Dalam hal ini maka perlu dilakukan konfirmasi kepada pihak klinisi untuk memastikan pemberian dosis obat kepada pasien.

Sesuai pustaka dosis warfarin yang dapat diberikan adalah 5-10 mg sesuai dengan variasi nilai INR. Namun untuk kondisi tertentu seperti lansia (≥ 75 tahun), gangguan nutrisi, penyakit liver, gagal jantung kongestif, dan pada pasien yang memiliki resiko tinggi perdarahan dan pada pasien yang sedang menggunakan obat yang dapat meningkatkan efek warfarin, dosis yang direkomendasikan adalah ≤ 5 mg. Di dalam *guideline 2011 Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant-Associated Bleeding Complications in Adults* juga dikatakan bahwa untuk etnis Asia dosis warfarin yang disarankan adalah sebesar 2,5 mg (Hirsh *et al.*, 2003; Cushman *et al.*, 2011; Ageno *et al.*, 2012). Jika

dibandingkan dengan hasil penelitian, maka semua dosis yang diberikan telah sesuai. Untuk pasien no. 17, dosis warfarin yang diberikan adalah sebesar 6 mg namun nilai INR pasien tidak melebihi rentang terapeutic. Hal ini diduga disebabkan karena riwayat penyakit dahulu dari pasien adalah fibrilasi atrium yang sudah diderita sejak lama, mitral stenosis berat, dan pasien juga sebelumnya sudah mengonsumsi warfarin selama 3 tahun sehingga tidak lagi memerlukan penyesuaian dosis.

.Efek samping utama dari terapi antikoagulan oral adalah perdarahan. Padahal obat antitrombotik banyak digunakan pada pasien dengan resiko perdarahan yang tinggi. Resiko ini berhubungan dengan intensitas dari antikoagulan itu sendiri. Faktor lain yang berkontribusi adalah gangguan klinik yang mendasari, penggunaan bersamaan dengan aspirin, NSAID, atau obat lain yang mengganggu fungsi platelet dan menyebabkan erosi lambung, atau antikoagulan dalam dosis tinggi yang akan merusak sistesis vitamin K. Faktor resiko perdarahan lainnya adalah usia > 65 tahun, riwayat stroke atau perdarahan gastrointestinal, dan kondisi komorbid seperti gangguan renal atau anemia. Dan meskipun terjadinya perdarahan major itu tidak sering, namun manajemen pengatassannya juga harus tetap dilakukan karena perdarahan selama penggunaan antitrombotik berhubungan dengan tingginya morbiditas dan mortalitas (Hirsh *et al.*, 2003, Makris *et al.*, 2012). Pada penelitian ini efek samping perdarahan tampak pada 2 pasien, yakni pasien no. 7 akibat penggunaan fondaparinux dan 15 akibat penggunaan warfarin, serta 6 pasien mengalami pemanjangan INR akibat penggunaan warfarin (tabel V.9).

Ada hubungan yang erat antara nilai INR dengan resiko terjadinya perdarahan. Resiko perdarahan akan meningkat ketika nilai INR melebihi 4, dan resiko akan semakin meningkat tajam ketika nilai INR > 5. Ada 3 langkah yang dapat diambil untuk menurunkan nilai INR yang tinggi. Langkah pertama adalah menghentikan penggunaan warfarin, kedua dengan memberikan vitamin K dan langkah ketiga yang merupakan langkah paling efektif dan tercepat adalah dengan memberikan infus plasma segar atau konsentrat protrombin. Namun meskipun nilai INR sangat memanjang, resiko terjadinya perdarahan secara pasti masih rendah, dan hal ini membuat para klinisi mengendalikan nilai INR pasien yang berada dalam kisaran 5-10mg hanya dengan menghentikan penggunaan warfarin saja, kecuali pasien benar-benar beresiko tinggi mengalami perdarahan atau bahkan perdarahan itu sudah terjadi. Meskipun efektif, vitamin K dosis tinggi dapat menyebabkan penurunan INR lebih dari yang dibutuhkan, dan bahkan dapat menyebabkan resistensi warfarin (Hirsh *et al.*, 2003).

Seperti pada pasien no. 3, pada tanggal 07/02 hasil nilai INR yang diperoleh sebesar 8,52. Berdasarkan *guideline*, jika nilai INR dari pasien berada di antara rentang 5-9 dan pasien tidak mengalami serta tidak memiliki faktor resiko perdarahan, maka hal yang harus dilakukan adalah menghilangkan 1-2 dosis warfarin berikutnya dan memberikan warfarin kembali dengan dosis yang lebih rendah ketika nilai INR sudah mencapai rentang terapeitik. Namun langkah yang ditemukan dalam penelitian ini ternyata kurang tepat, karena pada hari yang sama dengan diketahuinya nilai INR warfarin masih tetap diberikan namun dengan dosis yang lebih rendah, dan pemberian warfarin baru dihentikan keesokan harinya.

Namun nilai INR selanjutnya tidak dapat dipantau karena pasien KRS dengan cara pulang paksa.

Hal serupa juga terjadi pada pasien no. 10. Pada tanggal 06/12 hasil nilai INR yang diperoleh sebesar 6,03, namun warfarin dengan dosis 2 mg tetap diberikan. Bahkan pada tanggal 08/12 meskipun nilai INR pasien turun menjadi 4,50, dosis warfarin ditingkatkan menjadi 5 mg dan hari selanjutnya baru pemberian dihentikan. Secara teori, jika nilai INR di atas rentang terapeutik namun masih < 5 dan pasien tidak mengalami perdarahan secara signifikan, dosis warfarin dapat dikurangi atau dosis selanjutnya dihilangkan dan dilanjutkan ketika nilai INR mendekati rentang terapeutik.

Secara umum, ada beberapa tindakan non farmakologis yang perlu dilakukan untuk menghentikan pendarahan yang terjadi pada pasien. Tindakan yang dapat dilakukan adalah menghentikan obat antitrombotik yang digunakan, mencatat waktu dan jumlah dosis terakhir obat yang diberikan kepada pasien, memperkirakan sumber pendarahan, dan tindakan-tindakan lainnya. Sementara untuk tindakan farmakologis adalah dengan memberikan agen reversal atau antidotum untuk agen antitrombotik. Meskipun ada beberapa agen antitrombotik yang tidak memiliki antidotum spesifik untuk keadaan darurat, terdapat beberapa agen prohemostatik umum yang dapat digunakan seperti asam tranexamat, plasma beku segar, transfusi platelet, dan masih banyak lagi.

Pada pasien no. 7, setelah 2 hari menggunakan fondaparinux (Arixtra®) terjadi hematemesis pada pasien. Hematemesis adalah muntah darah berwarna hitam ter yang berasal dari saluran cerna bagian atas. Menurut Makris *et al.*, tidak ada

antidotum spesifik untuk fondaparinux. Untuk mengatasi perdarahan yang dialami pasien maka terapi dengan fondaparinux harus dihentikan (Makris *et al.*, 2012). Namun pada pasien ini setelah terjadi hematemesis diberikan injeksi vitamin K selama 2 hari dengan dosis 3x1 ampul. Penggunaan vitamin K disini diindikasikan untuk mengatasi gangguan koagulasi perdarahan akibat penggunaan fondaparinux (Tatro, 2003).

Pada pasien no. 15, setelah 3 hari pemberian warfarin terdapat bercak hitam keluar dari NGT. NGT adalah kependekan dari *nasogastric tube*. Alat ini adalah alat yang digunakan untuk memasukkan nutrisi cair dengan selang plastik yang dipasang melalui hidung sampai lambung. Lalu pada hari berikutnya terjadi hematemesis. Pada hari ke 11 pasien menerima tranfusi PRC (*Packed Red Blood Cells*). PRC terbuat dari unit darah (*whole blood*) melalui proses sentrifugasi dan menghilangkan sebagian besar plasma, menyisakan 60% hematokrit. PRC digunakan untuk menggantikan sel darah merah yang hilang. Biasanya, agen reversal yang digunakan untuk warfarin adalah vitamin K1 (fitonadion). Namun penggunaan vitamin K dosis tinggi harus secara hati-hati karena dapat menurunkan INR lebih dari yang dibutuhkan dan menyebabkan resistensi warfarin selama lebih dari 1 minggu (Ageno *et al.*, 2012; Blostein and Kerzner *et al.*, 2012).

Selain kesesuaian dosis, masalah terkait obat lainnya adalah interaksi obat yang potensial terjadi pada kelompok pasien ini dimana pasien ini biasanya juga menerima obat-obat lain dalam jumlah banyak. Interaksi potensial pertama yang mungkin terjadi adalah ketika antikoagulan, dalam hal ini warfarin, digunakan bersamaan dengan aspirin/asetosal. Aspirin memiliki efek iritan

langsung pada perut dan dapat menyebabkan perdarahan gastrointestinal, meskipun pada dosis yang rendah yakni 75 mg/hari. Aspirin juga menurunkan agregasi platelet, sehingga meningkatkan aktivitas antikoagulan dan memperpanjang waktu perdarahan. Efek dari aspirin dapat bersifat aditif dengan efek dari antikoagulan. Studi mengenai interaksi warfarin dengan aspirin ini telah terdokumentasi dengan baik dan memiliki *onset* yang tertunda (Baxter, 2008; Tatro, 2009).

Menurut Hurlen (2002) dan Hansen (2010), kombinasi warfarin dan agen antiplatelet tidak memiliki efikasi antitrombotik yang lebih baik jika dibandingkan dengan penggunaan warfarin tunggal pada pasien dengan fibrilasi atrium dan penyakit kardiovaskular stabil (Keeling *et al.*, 2011). Tidak ada bukti nyata bahwa kombinasi antikoagulan dan antiplatelet lebih baik jika dibandingkan dengan antikoagulan tunggal dalam menurunkan resiko stroke atau infark miokard, namun sudah ada bukti nyata bahwa kombinasi keduanya dapat meningkatkan resiko perdarahan. Maka dari itu penambahan aspirin pada terapi antikoagulan harus dihindari untuk pasien stroke dengan fibrilasi atrium (Kernan *et al.*, 2014).

Pengecualian dalam hal ini terjadi jika pasien memiliki CAD (*coronary artery disease*). Karena terapi antiplatelet diketahui efektif untuk pencegahan sekunder dari CAD, klinisi biasanya memberikan terapi antiplatelet dalam terapi antikoagulan bagi pasien fibrilasi atrium dengan komorbid CAD. Jika memang ada interaksi potensial antara warfarin dengan aspirin, maka metode paling efektif untuk menghindari terjadinya efek samping adalah mencoba untuk menghindari penggunaan aspirin, atau bila mungkin gunakan obat

yang tidak akan berinteraksi dengan warfarin. Jika obat yang tidak berinteraksi tidak tersedia, efek samping dapat dihindari dengan meningkatkan frekuensi monitoring dan mengatur dosis warfarin sesuai respon INR (Ageno *et al.*, 2012).

Interaksi potensial lainnya yang mungkin terjadi adalah antara warfarin dengan siprofloksasin. Penggunaan siprofloksasin bersamaan dengan warfarin dapat meningkatkan efek antikoagulan dari warfarin. Mekanismenya masih belum pasti. Pada sebuah studi tunggal ditemukan bahwa enoxacin menghambat metabolisme dari isomer R-warfarin yang kurang poten tanpa mempengaruhi respon dari antikoagulan. Efek ini menjadi penting jika terjadi akumulasi isomer R-warfarin (yang 'dibuang' dengan lambat) terjadi selama pemberian dosis warfarin. Quinolon lainnya kemungkinan memiliki efek serupa. Sebagai upaya pengatasannya adalah pilih antibiotik non-quinolon. Aktivitas antikoagulan juga harus dimonitoring lebih sering ketika memulai atau menghentikan terapi quinolon dan atur dosis warfarin dengan baik (Baxter, 2008; Tatro, 2009).

Interaksi potensial selanjutnya adalah antara warfarin dengan kotrimoksazol (sulfametoksazol-trimetoprim/SMZ-TMP). Jika keduanya digunakan bersamaan maka efek antikoagulan dari warfarin dapat meningkat, dan meningkatkan resiko terjadinya perdarahan. Mekanismenya juga masih belum jelas, namun SMZ-TMP dapat menghambat metabolisme hepatic dari S-warfarin. SMZ diketahui sebagai penghambat sitokrom P-450 isoenzim CYP2C9, dimana tempat utama S-warfarin dimetabolisme. Ditemukan juga bahwa SMZ-TMP menyebabkan peningkatan tingkat sedang (22%) dari kadar S-warfarin. Sama seperti 2 obat di atas, manajemen yang tepat untuk menghindari terjadinya efek samping yang tidak

diinginkan adalah monitor aktivitas antikoagulan dari warfarin dan atur dosis jika diperlukan (Baxter, 2008; Tatro, 2009). Interaksi potensial lain adalah antara dabigatran dengan amiodaron. Mekanisme yang terjadi adalah dengan penghambatan P-gp dan menghasilkan peningkatan kadar dabigatran dalam darah (Tran *et al.*, 2014).

Interaksi potensial selanjutnya adalah antara warfarin dengan carbamazepin. Efek yang mungkin terjadi adalah penurunan efek warfarin dengan mekanisme induksi metabolisme hepatic dari antikoagulan yang dilakukan oleh carbamazepin. Cara pengatasan yang perlu dilakukan adalah memantau parameter koagulasi ketika memulai atau menghentikan terapi carbamazepin pada pasien yang menerima warfarin. Bila perlu juga dilakukan pengaturan dosis warfarin. Interaksi potensial terakhir adalah antara warfarin dengan dabigatran, dan warfarin dengan enoksaparin. Semua obat ini termasuk dalam jenis antikoagulan, dan jika digunakan bersamaan maka dapat meningkatkan aktivitas antikoagulan dan resiko perdarahan. Maka dari itu penting untuk dilakukan monitoring rutin ketika kedua obat ini digunakan bersamaan. Dari 24 pasien yang ada dalam hasil penelitian, terdapat 17 pasien (71%) yang keluar rumah sakit dengan status sembuh (dipulangkan), 5 pasien (21%) yang meninggal dunia, dan 2 pasien (8%) yang keluar rumah sakit dengan cara pulang paksa. Hasil penelitian tersebut tampak dalam gambar 5.4

Penelitian ini masih memiliki banyak keterbatasan. Oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas antikoagulan secara prospektif sehingga perlakuan monitoring terapi dapat diketahui dengan baik dan perlu diadakan penelitian lebih

lanjut yang melibatkan interaksi antara farmasis dengan klinisi terkait alasan penggunaan antikoagulan, penghentian obat dan perubahan terapi serta data lain yang terkait (tidak hanya berdasarkan data rekam medik)

