

# Antikoagulan Oral

Mariana Raini, Max Joseph Herman

Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi-Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan  
Departemen Kesehatan RI, Jakarta

## PENDAHULUAN

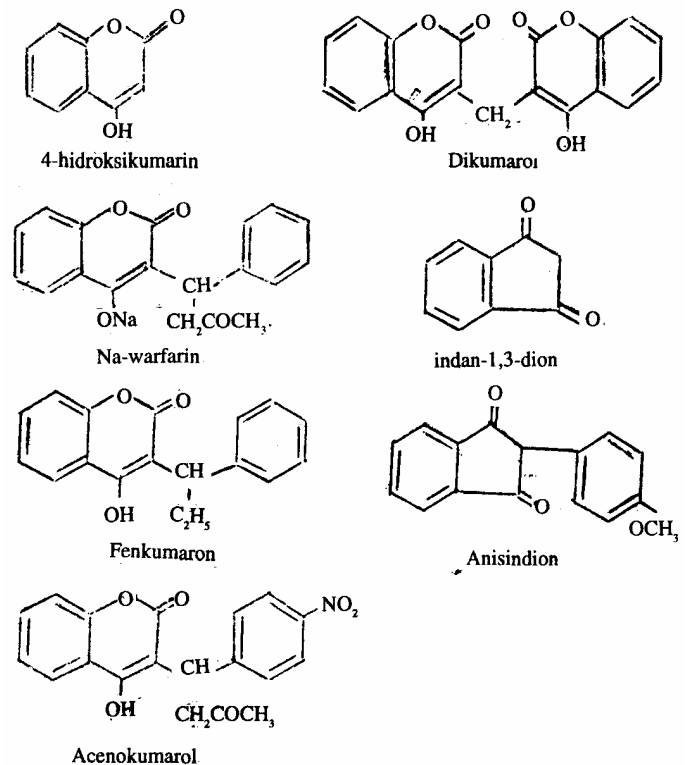
Antikoagulan oral mulai dikenal orang sejak diketahui adanya gangguan perdarahan pada ternak pemakan *sweet clover* pada tahun 1924 di Dakota dan Canada yang penyebabnya kemudian baru dapat diidentifikasi pada tahun 1929 yaitu dikumarol (bishidroksikumarin). Selanjutnya pada tahun 1948 kongener sintetik yang lebih paten digunakan orang sebagai rodentisida, yaitu warfarin (akronim dari pemegang hak paten yakni Wisconsin Alumni Research Foundation dan akhiran -arin dari kumarin) yang merupakan prototip antikoagulan oral dan paling sering digunakan meskipun kerja semua antikoagulan dalam kelompok ini sama dan hanya berbeda dalam hal potensi serta lama kerjanya. Berbagai antikoagulan disintesis sebagai derivat 4-hidroksikumarin dan indan 1,3-dion (Gambar 1), tetapi hanya derivat kumarin yang banyak digunakan karena saat mula kerja dan lamanya dapat diperkirakan serta karena ketersediaan hayati yang tinggi.

Residu 4-hidroksi-kumarin dengan 1 atom karbon nonpolar pada posisi-3 merupakan struktur minimal yang dibutuhkan untuk aktivitas antikoagulan. Atom karbon ini asimetris pada warfarin dan enantiomernya berbeda dalam hal potensi, metabolisme, eliminasi serta interaksi dengan obat lainnya. Sediaan komersial yang ada biasanya merupakan campuran rasematnya.

## HIEMOSTASIS

Hemostasis menyangkut penghentian kehilangan darah dari pembuluh yang rusak di mana mula-mula *platelet* yang terikat pada molekul di daerah subendotel pembuluh yang rusak beragregasi membentuk sumbat hemostatik primer. *Platelet* ini merangsang aktivasi faktor-faktor koagulasi dalam plasma yang menyebabkan timbulnya bekuan fibrin yang memperkuat agregasi tersebut. Selanjutnya selama penyembuhan luka berlangsung, agregat *platelet* dan bekuan fibrin terurai.

Darah sendiri apabila dibiarkan akan membeku dalagi waktu 4–8 menit dan pembekuan bisa dicegah dengan khelasi



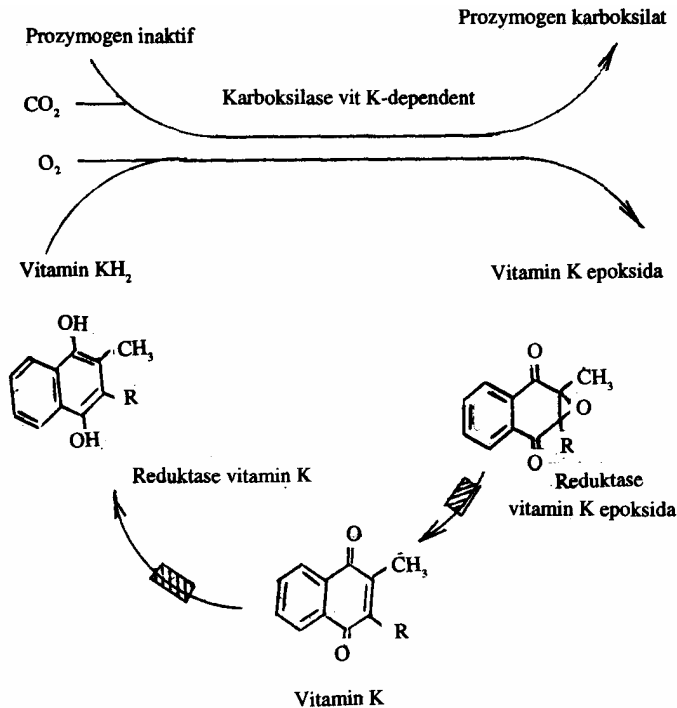
Gambar 1. Struktur berbagai antikoagulan oral

(EDTA atau sitrat yang dapat mengikat ion kalsium). Rekalsifikasi plasma akan menimbulkan pembekuan dalam waktu 2–4 menit dan bahkan lebih cepat lagi menjadi 26–33 detik dengan penambahan fosfolipida bermuatan negatif serta bahan partikel seperti kaolin (waktu tromboplastin parsial teraktivasi, aPTT) atau dengan penambahan tromboplastin menjadi 12–14 detik (waktu protrombin, PT).

Seorang individu dengan aPTT panjang dan PT normal memiliki kelainan dalam jalur koagulasi intrinsik karena semua komponen uji aPTT kecuali koalin bersifat intrinsik terhadap plasma, sedangkan pada PT panjang dan aPTT normal terjadi kelainan dalam jalur koagulasi ekstrinsik terhadap plasma.

### MEKANISME KERJA ANTIKOAGULAN ORAL

Antikoagulan oral memberikan efeknya melalui interferensi dengan perubahan internal siklus vitamin K dan epoksidanya (Gambar 2).



Gambar 2. Siklus vitamin K

Warfarin menghambat reduktase vitamin K maupun epoksidanya, sedangkan vitamin  $\text{KH}_2$  adalah kofaktor untuk karboksilasi proenzim inaktif (faktor II, VII, IX dan X). Vitamin K sendiri merupakan kofaktor untuk karboksilasi residu glutamat menjadi  $\gamma$ -karboksiglutamat (Gla) pada atom N terminal dari protein yang bergantung pada vitamin K; reaksi ini dikatalisa oleh suatu enzim karboksilase yang bergantung pada vitamin K dan membutuhkan bentuk tereduksi dari vitamin K ( $\text{KH}_2$ ), molekul  $\text{O}_2$  serta  $\text{CO}_2$ . Selama reaksi ini residu Gla terbentuk dan  $\text{KH}_2$  dioksidasi menjadi epoksidanya yang kemudian diubah lagi menjadi vitamin K oleh reduktase vitamin K epoksida; vitamin K yang terbentuk direduksi lebih jauh menjadi  $\text{KH}_2$  oleh reduktase vitamin K.

Penghambatan enzim reduktase vitamin K epoksida dan mungkin reduktase vitamin K oleh warfarin menyebabkan akumulasi vitamin K epoksida dalam hati dan plasma serta kurangnya/depleksi vitamin  $\text{KH}_2$ ; hal ini akan membatasi gamma karboksilasi terhadap protein pembekuan darah yang bergan-

tung pada vitamin K (faktor II, VII, IX dan X) dan terhadap protein antikoagulan (protein C dan S), sehingga mengakibatkan terganggunya fungsi biologis pembekuan darah. Melalui proses gamma karboksilasi, protein yang bergantung pada vitamin K ini memperoleh sifat mengikat logam sehingga adanya ion kalsium kmenyebabkan perubahan konformasi yang dibutuhkan guna berikatan dengan kofaktornyapadapermukaan fosfolipida.

### SWAT FARMAKOLOGIS ANTIKOAGULAN ORAL

Warfarin yang merupakan campuran rasemat dua isomer optik aktif (bentuk R dan S) diserap cepat dan hampir sempurna dari saluran pencernaan dan mencapai kadar plasma maksimal pada orang normal dalam waktu 90 menit. Begitu pula absorpsi melalui pemakaian iv, im atau rektal sangat baik; bahkan perdarahan dapat terjadi akibat kontak kulit berulang dengan larutan warfarin yang digunakan sebagai rodentisida. Meskipun demikian sediaan komersial tablet warfarin berbeda-beda kecepatan melarutnya dan menimbulkan sedikit variasi kecepatan absorpsi.

Warfarin mempunyai waktu paruh 36-48 jam, terikat pada protein plasma dan terakumulasi cepat dalam hati terutama dalam mikrosom. Ikatan protein sangat berperan dalam eliminasi antikoagulan oral, karena pada obat-obat bersifat asam yang terikat kuat pada protein plasma dan mempunyai kapasitas metabolisme terbatas ada hubungan antara fraksi obat bebas dalam plasma dan *clearance* hati. Jadi kenaikan fraksi yang bebas akan meningkatkan kecepatan *clearance* karena lebih banyak obat yang tersedia untuk dimetabolisme. Kedua isomer warfarin dimetabolisme dengan jalur yang berlainan. R-warfarin dimetabolisme terutama melalui reduksi rantai samping asetonil menjadi alkohol yang diekskresikan melalui urine, sedangkan S-warfarin dioksidasi menjadi 7-hidroksi S-warfarin yang dikeluarkan melalui empedu.

Perbedaan besarnya ikatan protein antar individu memberikan kontribusi penting variasi kecepatan eliminasi; penurunan ikatan protein akibat pengusiran oleh obat lain atau uremi tidak meningkatkan efek karena kenaikan *clearance* kadar plasma obat bebas tetap sama (sebelum keadaan setimbang terjadi kenaikan sementara kadar plasma obat bebas aktif).

Ada hubungan langsung antara dosis warfarin dengan respons antikoagulan pada orang normal, tetapi respons dosis antar individu bisa sangat bervariasi. Variasi respons dosis juga terjadi pada terapi yang diperpanjang dan mekanisme yang mungkin mencakup antara lain perbedaan dalam afinitas reseptor, ketersediaan vitamin K, ambang faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K, farmakokinetika warfarin dan faktor-faktor gangguan farmakodinamika obat. Sumber variasi lain yang penting adalah ketidak-akuratan uji dan laporan laboratorium, ketaatan penderita serta komunikasi antara dokter dan penderita.

Dosis terapeutik warfarin menurunkan jumlah total tiap faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K yang diproduksi oleh hati sampai 30-50%, lagi pula molekul yang disekresi kurang terkarboksilasi sehingga aktivitas biologis juga berkurang (10-40% dari normal). Defisiensi bawaan protein koagulasi

sampai ambang ini menyebabkan perdarahan ringan. Antikoagulan oral tidak berefek pada aktivitas molekul terkarboksilasi sempurna dalam sirkulasi, jadi waktu yang dibutuhkan untuk aktivitas tiap faktor dalam plasma guna mencapai keadaan setimbang yang baru bergantung pada kecepatan *clearance* individu masing-masing. Waktu paruh dalam jam untuk faktor II, VII, IX dan X serta protein C dan S berturut-turut adalah 50, 6, 24 dan 36 serta 8 dan 30 jam.

Pada resistensi keturunan dibutuhkan dosis warfarin 5-10 kali dosis rata-rata akibat penurunan afinitas reseptor warfarin. Penderita dengan terapi warfarin jangka panjang peka terhadap ambang berfluktuasi vitamin K dalam makanan. Diet penurunan bobot badan (kaya akan sayuran hijau) dan nutrisi kaya vitamin K serta gangguan absorpsi vitamin K pada status malabsorpsi lemak dapat menurunkan respons. Sebaliknya disfungsi hati dan status hipermetabolik yang ditimbulkan oleh demam atau hipertiroidisme dapat meningkatkan respons dengan meningkatkan katabolisme faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K. Kenaikan sintesis faktor ini mungkin menimbulkan resistensi ringan yang diamati pada kasus kehamilan.

### PENGUNAAN DAN DOSIS ANTIKOAGULAN ORAL

Antikoagulan oral efektif pada pencegahan tromboembolisme vena primer dan sekunder, pencegahan embolisme sistemik pada katup jantung prostetik atau fibrilasi atrium dan pada pencegahan stroke, infark kambuhan, kematian pada infark miokardium akut.

Pemilihan antikoagulan oral biasanya didasarkan pada efek samping dan pengalaman pribadi serta pertimbangan farmakokinetik. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi respons antikoagulan oral sehingga dibutuhkan modifikasi atau individualisasi dosis.

**Tabel 1. Sifat Farmakokinetik Beberapa Antikoagulan**

Obat	Absorpsi	Ikatan protein (%)	Waktu paruh (jam)	Eliminasi	Dalam ASI	Dalam plasenta
Kumarin						
- dikumarol	tak tentu	99	60-100	hati	-	+
- etilbiskumasetat	baik	90	2-5	hati	?	+
- fenprokumon	baik	99	65-170	hati	-	+
- Na warfarin	baik	99	35- 45	hati	-	+
Indandion						
- fenindion	baik	?	5- 10	hati	?	+

Dosis suatu antikoagulan yang dibutuhkan untuk menekan sintesis kompleks protrombin dan memperpanjang waktu protrombin pada suatu ambang sangat bervariasi antar individu.

Dari sejumlah uji laboratorium untuk memantau terapi antikoagulan, yang paling sering digunakan adalah *uji* waktu protrombin satu tahap yang dikembangkan oleh Quick pada tahun 1935 dan peka terhadap penurunan faktor II, VII dan X serta dilakukan dengan cara menambahkan campuran kalsium dan tromboplastin pada plasma. Tromboplastin sendiri dapat dibuat dengan berbagai metoda sehingga menimbulkan variasi kepeka-

an terhadap penurunan faktor pembekuan yang bergantung pada vitamin K dan menyebabkan pengukuran waktu protrombin yang sama sering mencerminkan ambang efek antikoagulan yang berbeda. Usaha untuk mengatasi variasi kepekaan ini dimulai di Eropa pada tahun 1960 an dan diakhiri dengan penggunaan sistim INR (*International Normalized Ratio*) yang didasarkan pada sediaan baku primer internasional tromboplastin dari WHO pada tahun 1983. Tromboplastin yang digunakan dikalibrasi terhadap sediaan baku atas dasar hubungan linier antara log rasio waktu protrombin dari sediaan baku dengan dari tromboplastin lokal. Model kalibrasi digunakan untuk pembakuan waktu protrombin dengan mengubah rasio waktu protrombin yang diukur dengan menggunakan tromboplastin lokal menjadi INR menurut rumus :

$$INR = (\text{rasio waktu prothrombin diamati})^{ISI}$$

di mana ISI adalah *International Sensitivity Index*. Jadi INR adalah rasio waktu protrombin yang mencerminkan hasil yang akan diperoleh bila tromboplastin baku WHO yang digunakan, sedangkan ISI merupakan ukuran kepekaan sediaan tromboplastin terhadap penurunan faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K. Per definisi sediaan baku yang pertama mempunyai ISI =1,0 (tromboplastin yang kurang peka mempunyai ISI > 1,0). Dengan demikian cara paling efektif untuk standardisasi pelaporan waktu protrombin adalah kombinasi sistim INR dengan pemakaian konsisten tromboplastin yang peka yang mempunyai nilai ISI sama.

Efek antikoagulan baru akan muncul dalam 24 jam karena inhibisi produksi faktor VII yang mempunyai waktu paruh 6-7 jam; puncak aktivitas antikoagulan mungkin tertunda sampai 72-96 jam karena waktu paruh plasma yang lebih panjang dari faktor-faktor II, IX dan X.

Dua pendekatan dalam penentuan dosis antikoagulan dapat dilakukan. Bila tidak mendesak, terapi dapat dimulai dengan dosis pemeliharaan warfarin rata-rata 4-5 mg sehari untuk memperoleh efek antikoagulan yang tetap dalam 5-6 hari. Tetapi bila efek yang lebih cepat dibutuhkan, dapat diberikan heparin dan dosis harian warfarin dinaikkan sampai 10 mg selama 2 hari permulaan. Heparin dapat dihentikan setelah 4-5 hari saat waktu protrombin dalam batas terapeutik dan pemantauan waktu prothrombin biasanya dilakukan tiap hari selama 5 hari, kemudian 2 kali seminggu selama 1-2 minggu dan selanjutnya 1 kali seminggu selama 1-2 bulan bergantung pada kestabilan respons waktu protrombin. Bila waktu protrombin tetap stabil maka frekuensi pengukuran dikurangi menjadi 1-2 kali sebulan dan apabila penyesuaian dosis lebih jauh dibutuhkan, maka frekuensi pemantauan harus ditambah sampai respons yang tetap diperoleh. Cara yang sederhana adalah memberikan 10 mg warfarin pada hari I penatalaksanaan dan membuat penyesuaian harian berdasarkan rasio waktu protrombin yang diukur lebih kurang 16 jam setelah itu.

Warfarin natrium tersedia dalam bentuk tablet 2, 2.5, 5, 7.5 dan 10 mg dengan dosis lazim dewasa 10-15 mg per hari selama 2-4 hari, kemudian diikuti 2-15 mg per hari sesuai dengan pengukuran waktu protrombin. Pemakaian harus pada waktu

yang sama setiap harinya, lebih menyenangkan waktu tidur dan memungkinkan pemantauan efek puncak pada *sample* darah pagi hari. Dosis *loading* besar warfarin tidak dianjurkan karena hanya sedikit memperpendek waktu yang dibutuhkan untuk efek antitrombosis tetapi meningkatkan toksisitasnya.

Faktor-faktor umum yang menurunkan efek antikoagulan oral mencakup penurunan absorpsi obat karena pengikatan oleh kolestiramin dalam saluran pencernaan, kenaikan volume distribusi dan waktu paruh pendek. Juga hipoproteinemi seperti pada sindrom nefrotik, kenaikan *clearance* obat akibat induksi enzim hati oleh barbiturat, rifampin, fenitoin atau alkohol kronis, makanan atau suplemen makanan yang kaya akan vitamin K dan peningkatan ambang faktor-faktor koagulasi selama kehamilan.

### REAKSI YANG TIDAK DIHARAPKAN DAN INTERAKSI OBAT

Perdarahan merupakan komplikasi utama pemakaian anti-koagulan oral dan akan serius bila melibatkan tempat-tempat yang mungkin menjadi rusak permanen karena kompresi struktur-struktur vital (misalnya intrakranial, perikardial dan *spinal cord*) atau kehilangan darah masif yang tidak dapat didiagnosis dengan cepat (gastrointestinal, intraperitoneal, retroperitoneal). Lida diketahui tanda perdarahan dosis antikoagulan berikutnya dihentikan dulu, PT diukur dan biasanya terapi dilanjutkan setelah menyesuaikan dosis dan/atau memperbaiki penyebab respons yang tidak diharapkan.

Untuk perdarahan berlanjut vitamin  $K_1$  merupakan antidot yang efektif; karena pembalikan anti-koagulasi oleh vitamin  $K_1$  membutuhkan sintesa protein-protein koagulasi terkarboksilasi penuh, maka perbaikan hemostasis terjadi setelah beberapa jam tidak bergantung pada rute pemakaian dan 24 jam/lebih mungkin dibutuhkan untuk efek maksimum. Bila efek segera diinginkan, kadar faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K dipulihkan melalui transfusi plasma beku segar (10–20 ml/kg).

Tabel 2. Penggunaan Antikoagulan Oral

Obat	D.I.	D.P.	t	d	E.S.
Senyawakumarin					
- Dikumarol	200-300	25-150	36-72	Lama	Ruam kulit, alopecia
- Etilbiskumasetat	1800-2400	150-900	18-36	Cepat	
- Etiliden	500-1000	100-200	72	Sedang	
Senyawa indandion					
- Nikumalon	36-52	2-12	24-42	Cepat	Hipersensitif
- Fenprokumon	18-30	0,75-6	30-48	Lama	
- Na-warfarin	30-50	2,5-25	36-48	Sedang	
- Anisindion	800-900	25-300	36-60	Sedang	
- Klorfenil inandion	12-18	2-8	30-60	Sedang	
- Difer .Jion	30-45	3-5	48-60	Lama	
- Fenindion	200-300	25-200	36-48	Sedang	

Keterangan :

D.I. = dosis induksi 24 jam l dalam mg, D.P. = dosis pemeliharaan dalam mg/240 jam, t = waktu ambang termetik dalam jam, d = lama efek dan E.S. = efek samping

Risiko perdarahan dipengaruhi oleh intensitas terapi anti-koagulan, kelainan/gangguan pada penderita, pemakaian bersama dengan obat lain. Risiko juga meningkat pada usia lanjut, riwayat *stroke* dan perdarahan gastrointestinal, pada fibrilasi atrium serta kondisi serius yang menyertainya seperti insufisiensi ginjal atau anemia (Tabel 3).

Tabel 3. Faktor Pengubah Respons terhadap Antikoagulan Oral

Kondisi	Mekanisme
<b>Peningkatan respons</b>	
- <i>Jaundice</i> obstruktif	Penurunan absorpsi vitamin K dan mungkin menghambat ekskresi empedu
- Fistula biliar	Penurunan absorpsi vitamin K
- Steatorrhoea	Penurunan asupan vitamin K harian
- Starvasi	Penurunan produksi faktor pembekuan yang bergantung pada vitamin K
- Gangguan hati	Peningkatan respons saat kongesti berkembang dan penurunan respons salt penggunaan diuretic
- Gagal jantung kongestif	Peningkatan kecepatan penghancuran faktor pembekuan yang bergantung pada vitamin K
- Demam dan hipertiroid	Obat tertentu menyebabkan disfungsi hati dan meningkatkan respons atau mempengaruhi fungsi <i>platelet</i> atau melalui mekanisme farmakokinetik
- Obat lain	
<b>Penurunan respons</b>	
- Sindrom nefrotik	Penurunan ikatan protein dan peningkatan <i>clearance</i> plasma warfarin
- Resistensi bawaan	Peningkatan afinitas terhadap vitamin K dan antikoagulan pasta tempat reseptomya.

Reaksi tidak diharapkan non hemoragi yang paling penting adalah nekrosis kulit; komplikasi yang kurang umum ini biasanya terjadi dalam 3–8 hari terapi dan disebabkan oleh trombosis ekstensif vena dan kapiler dalam jaringan lemak subkutan.

Antikoagulan oral dapat menembus plasenta dan bila digunakan dalam triwulan pertama kehamilan ada risiko kelainan bawaan yang khas pada fetus dengan tanda hipoplasia hidung dan kalsifikasi epifise yang mirip *chondrodysplasia punctuata*, sedangkan kelainan susunan saraf pusat atau perdarahan fetus serta kematian dalam rahim mungkin terjadi pada pemakaian dalam triwulan II dan III meskipun nilai PT ibu terletak dalam batas terapi (pemakaian antikoagulan dalam kehamilan tidak dianjurkan).

Banyak obat dan faktor yang dapat mempengaruhi kerja antikoagulan oral dan umumnya berbahaya apabila mengubah :  
 1. *Uptake* atau metabolisme antikoagulan oral atau vitamin K.  
 2. Sintesis, fungsi maupun *clearance* faktor atau sel yang terlibat dalam hemostasis atau fibrinolisis.

3. Integritas permukaan epitel.

Oleh karena itu penderitaharus dianjurkan untuk melaporkan tiap penambahan atau pengurangan medikasi lain termasuk obat bebas dan suplemen makanan.

Suatu obat dapat mempengaruhi farmakokinetik antikoagulan dengan mengubah *clearance* metabolik atau kecepatan absorpsinya dari intestin, sedangkan pengaruh terhadap farmakodinamik antikoagulan bisa melalui hambatan Sintesis faktor-faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K, peningkatan

*clearance* metabiliknya atau gangguan jalur hemostasis lain. Interaksi obat yang meningkatkan ambang plasma dan aktivitas antikoagulan bisa melalui jalur stereospesifik maupun nonspesifik. Interaksi stereospesifik dapat mempengaruhi metabolisme oksidatif isomer R maupun S dan mempunyai arti klinis penting karena warfarin S 5 kali lebih poten dari pada isomer R-nya. Obat yang menghambat *clearance* metabolik isomer S (misalnya fenilbutazon, sulfinpirazon, disulfiram, metronidazol dan trimetoprim-sulfametoksazol) dapat lebih memperpanjang waktu protrombin dari pada obat yang menghambat isomer R (misalnya simetidin dan omeprazol).

Sebaliknya ambang plasma dan efek antikoagulan warfarin berkurang oleh obat yang meningkatkan *clearance* metabolik kedua isomer dengan menginduksi aktivitas berbagai oksidase hati (**Tabel 4**).

**Tabel 4. Efek Obat dan Perubahan Metabolik pada Potensi Antikoagulan Oral**

I.	Faktor yang meningkatkan potensi dan memperpanjang waktu protrombin
A.	penurunan <i>clearance</i> : disulfiram, metronidazol, kotrimoksazol
B.	penurunan pengikatan albumin : fenilbutazon
C.	efek hemostasis aditif obat/gangguan tertentu : aspirin, heparin, penyakit hati, trombositopenia, defisiensi vitamin K
D.	penurunan pembentukan kembali vitamin K : klofibrat, hipermetabolisme (misalnya hipertiroidisme)
II.	Faktor yang mengurangi potensi dan memperpendek waktu protrombin
A.	penurunan <i>clearance</i> antikoagulan-induksi enzim metabolisme hati : barbiturat, rifampin
B.	penurunan absorpsi : cholestyramin
C.	gangguan metabolisme
D.	tensi genetik

Suatu obat juga dapat mengubah farmakodinamika warfarin tanpa mempengaruhi ambang plasmanya dengan mengubah efek antikoagulan atau aktivitas kedua jalur hemostasis. Sefalosporin generasi II dan III memperbesar efek antikoagulan dengan menghambat interkonversisiklus vitamin K dan tiroksin dengan meningkatkan kecepatan metabolisme faktor-faktor koagulasi. Obat juga dapat meningkatkan risiko perdarahan melalui mekanisme lain seperti halnya aspirin dan anti inflamasi nonsteroid lain, dosis besar penisilin dan moksalaktam yang menghambat fungsi *platelet* dan memperpanjang waktu perdarahan. Dalam hal ini aspirin penting karena banyak sekali digunakan, efek yang lama pada hemostasis dan kemampuan merusak mukosa lambung.

Oleh karena itu bila obat lain diperlukan, waktu protrombin hams dipantau sesering mungkin selama tahap awal terapi kombinasi sehingga memungkinkan penyesuaian dosis antikoagulan. Sebaliknya juga ada kemungkinan antikoagulan yang memberikan efek pada obat lain, misalnya potensiasi efek klorpropamid-tolbutamid pada manula dengan asupan karbohidrat rendah atau gagal jantung kongestif dan peningkatan nyata kadar plasma fenitoin oleh dikumarol.

## KESIMPULAN

Antikoagulan oral merupakan obat tidak langsung dan membutuhkan waktu sebelum efek kerjanya kelihatan. Penun-

daan efek ini bergantung pada *clearance* keempat faktor koagulasi dalam sirkulasi yang sintesisnya dihambat dan pada besarnya hambatan yang sebaliknya bergantung pada dosis induksi. Semua antikoagulan oral kecuali dikumarol mudah dibasorpsi, semua kumarin terikat erat pada protein plasma dan volume distribusinya rendah. Perbedaan utama antar senyawa terletak pada kecepatan metabolisme dan efek dosis pada kecepatan eliminasi (perbedaan aktivitas enzim retikulum hati akibat perbedaan genetik individu maupun pemakaian obat lain bisa menimbulkan perbedaan besar dalam kecepatan eliminasi antar individu). Sejalan dengan variasi ketersediaan vitamin K dan pembentukan kembali faktor pembekuan, perbedaan kecepatan eliminasi menyebabkan variasi besar dalam dosis antikoagulan yang dibutuhkan per individu.

Sebelum mulai terapi antikoagulan diperlukan uji laboratorium guna mengungkapkan kelainan hemostatik yang mungkin memperbesar risiko pemakaian antikoagulan oral, kemudian waktu protrombin digunakan untuk memantau efikasi dan kepatuhan. *Range* terapi untuk berbagai indikasi klinis ditentukan secara empiris dan mencerminkan dosis yang menurunkan morbiditas tromboemboli, sekaligus meningkatkan sekecil mungkin risiko perdarahan serius. Perbandingan waktu protrombin terhadap kontrol sering bervariasi antar laboratorium dan mungkin disebabkan antara lain oleh metoda pengumpulan sampel, transport dan penyimpanan sebelum uji, reagensia tromboplastin, metoda deteksi bekuan dan sumber plasma kontrol.

Pada pemakaian bersama dengan obat lain, untuk menghindari interaksi dengan antikoagulan perlu diperhatikan hal berikut :

- 1) Sebelum pemberian obat hams diketahui semua obat yang digunakan dan tidak dianjurkan perubahan/penambahan obat tanpa konsultasi dengan dokter.
- 2) Terapi obat sesederhana mungkin dan dibatasi pada obat yang dibutuhkan dan bermanfaat.
- 3) Penggunaan okasional obat yang diduga berinteraksi harus dihindari dan diganti alternatif lain.
- 4) Perubahan terapi obat hams dijaga sesedikit mungkin, bila dibutuhkan perubahan terapi obat yang diketahui berinteraksi maka perubahan tertentu dalam dosis antikoagulan mungkin diperlukan dan hams didasarkan pada hasil pemantauan cermat kerja antikoagulan selama beberapa minggu setelah perubahan.

## KEPUSTAKAAN

1. Avery GS. Drug Treatment, 2nd ed. Sydney: Adis Press 1980; p. 902-14.
2. Braunwald E et al. Harison's Principles of Internal Medicine, 11th ed. New York: Mc Graw Hill Book Co. 1987; p. 1481-82.
3. Gilman AG et al. The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 8th ed., vol. II. Singapore: Pergamon Press, Inc. 1991; p. 1311-22.
4. Hirsh J. Oral Anticoagulant Drugs, New Engl. J. Med. 1991; 324 (26): 1865-73.