

Review Kaiky

by Rizky Fauzy

Submission date: 01-Jul-2019 03:19PM (UTC+0700)

Submission ID: 1148376705

File name: 260110160146_Mochamad_Rizky_Fauzy_Review_Artikel.docx (82.96K)

Word count: 3333

Character count: 19976

REVIEW ARTIKEL : METODE ANALISA WARFARIN

Mochamad Rizky Fauzy, Yasmiwar Susilawati

19

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Jalan Raya Bandung-Sumedang KM 21 Jatinangor, Sumedang 45363, Indonesia

rizkyfauzy8@gmail.com

ABSTRAK

Warfarin merupakan obat antikoagulan atau biasa dikenal dengan obat pengencer darah dengan indeks terapi yang sempit. Pembentukan gumpalan darah di dalam sirkulasi, dapat terjadi di kedua arteri dan pembuluh darah. Penyebabnya bisa beragam, termasuk induksi agregasi platelet, peningkatan daya rekat trombosit, atau peningkatan aktivasi faktor pembekuan seperti protrombin. Trombosis dapat berkurang atau menghentikan aliran darah menuju organ penting dan dapat mengakibatkan kematian sel secara permanen atau kematian. HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) merupakan salah satu metode analisa yang dapat digunakan untuk menganalisa kadar warfarin karena memiliki beberapa keuntungan seperti efektifitas waktu analisa, kemudahan, dan keakuratan.

Kata Kunci : Warfarin, Gumpalan, Metode analisa, HPLC

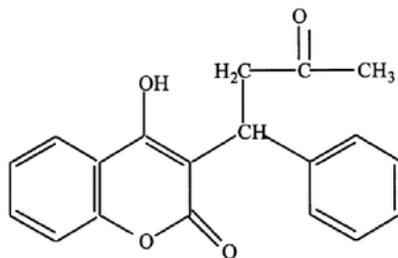
ABSTRACT

Warfarin is an anticoagulant drug or commonly known as a blood thinning drug with a narrow therapeutic index. Formation of blood clots in the circulation, can occur in both arteries and blood vessels. The causes can vary, including induction of platelet aggregation, increased platelet adhesion, or increased activation of clotting factors such as prothrombin. Thrombosis can be reduced or stop blood flow to important organs and can cause permanent cell damage or death. HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) is one of the analytical methods that can be used to analyze warfarin levels because it has several advantages such as the effectiveness of analysis, convenience and accuracy.

Keyword : Warfarin, Clots, Analysis methods, HPLC

PENDAHULUAN

Warfarin (senyawa 4-Hidroksikumarin) adalah obat yang paling banyak digunakan sebagai antikoagulan oral untuk mengobati dan mencegah tromboemboli vena dan arteri. Warfarin lebih populer disebut sebagai "pengencer darah," namun hal tersebut kurang tepat, karena warfarin tidak mempengaruhi ketebalan atau viskositas darah. Sebaliknya, warfarin bekerja pada hati untuk mengurangi jumlah protein kunci dalam darah yang memungkinkan darah menggumpal (Ulfer, 2005). Warfarin memberikan efek antikoagulan dengan mengurangi sintesis faktor koagulasi dan tergantung oleh vitamin K (Denooz, 2009).



Warfarin

²²Gambar 1. Struktur Warfarin Warfarin merupakan obat dengan indeks terapeutik yang sempit, sehingga memerlukan pemantauan konsentrasi dengan menilai efek farmakologisnya pada rasio normalisasi internasional (INR). Untuk mempertahankannya di dalam kisaran terapi. Kisaran ini biasanya antara 2-3 (Radwan, 2011). Secara kritis, kontrol INR yang tidak memadai dapat menyebabkan efek buruk yang parah; under-antikoagulasi dapat

mempengaruhi pasien untuk trombosis, sedangkan over-antikoagulasi dapat meningkatkan risiko perdarahan (Parfenyuk, 2017).

Pemantauan efek obat ini biasanya dilakukan dengan mengukur parameter koagulasi, rasio normalisasi internasional (INR). Namun, INR masih memiliki keterbatasan dalam mendeteksi faktor-faktor tersebut sebagai ³⁷kepatuhan pasien, resistensi terhadap antikoagulan, interaksi obat dan variasi makanan, dll. Meskipun INR diterima secara luas sebagai standar emas untuk pemantauan terapi antikoagulasi oral, untuk menyesuaikan dosis lebih objektif dan akurat, pemantauan konsentrasi sangat penting dalam beberapa situasi untuk konfirmasi faktor-faktor yang mempengaruhi antikoagulan, terutama ketika INR ideal sulit untuk ditargetkan (Denooz, 2009).

Beberapa metode analitis telah dikembangkan untuk pengukuran antikoagulan dalam ¹³plasma, seperti kromatografi gas - spektrometri massa (GC-MS), kromatografi cair kinerja tinggi - spektrometri massa (HPLC-MS), serta kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC). GC - MS cukup sensitif dan metode khusus untuk deteksi dan kuantifikasi antikoagulan tetapi membutuhkan prosedur derivatisasi yang memakan waktu. Kombinasi HPLC dengan ESI-MS / MS mengarah ke waktu retensi yang sangat singkat dan menghasilkan selektivitas tinggi dan kepekaan. Namun, instrumen ini tidak banyak tersedia

laboratorium klinis. Secara keseluruhan, semua metode memiliki kelebihan dan kekurangannya sendiri tetapi tidak memenuhi tuntutan dalam hal kecepatan, akurasi dan efisiensi biaya (Sun, 2006).

METODE

Metode yang digunakan dalam menulis *review* artikel ini yaitu dengan studi literatur

menggunakan bantuan *search engine* yaitu *google scholar*, dan situs penyedia jurnal online seperti NCBI, PubMed, Elsevier, dll. Pencarian literatur menggunakan sumber data primer berupa hasil penelitian yang dipublikasikan dalam jurnal nasional maupun internasional dalam rentang waktu 10 tahun terakhir.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Penelusuran Studi Pustaka Metode Analisa Warfarin

No	Judul	Metode/kondisi analisa	Hasil	Referensi
1	<i>Determination of warfarin and warfarin alcohols in dried blood spots by ultra-high performance liquid chromatography coupled to electrospray ionization-tandem mass spectrometry (UHPLC-ESI-MS/MS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - UHPLC dengan fase terbalik - Baku : - - Kolom : Poroshell C-18 (50x2. Imm, 2,7µm) - Fase gerak : Asam Format 65% : Acetonitril (65 : 35) - Elusi : Isokratik 	Metode tervalidasi, waktu analisa cepat, sensitif, dan akurat untuk penentuan warfarin dan kedua diastereoisomer dari warfarin hidroksida dalam sampel darah.	(Ghimenti S <i>et al.</i> , 2017)
2	<i>An electrochemical sensor based on multiwall carbon nanotubes and molecular imprinting strategy for warfarin recognition and determination</i>	<ul style="list-style-type: none"> Metode elektrokimia Pengukuran dilakukan dengan potensiostat-galvanostat dengan konfigurasi 3 elektroda 	Sensor yang dicetak menunjukkan kinetika yang mengikat cepat pada template karena tingginya rasio permukaan yang dicetak, rasio permukaan-terhadap-volume yang besar dan telah menunjukkan afinitas yang besar terhadap template. Akhirnya, kemampuan sensor yang diusulkan dievaluasi dengan penentuan warfarin dalam sampel serum.	(Rezaei B <i>et al.</i> , 2014)
3	<i>Carbonyl reduction of warfarin: Identification and characterization of</i>	<ul style="list-style-type: none"> - UHPLC dengan fase terbalik - Baku : - - Kolom : 	Telah teridentifikasi sebagai AKR1C3 sebagai utama, enzim dan CBR1 sebagai enzim minor yang	(Malatkova <i>et al.</i> , 2016)

<i>human warfarin reductases</i>	<p>Zorbax C18 (2,1 50mm, 2,7µm)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fase gerak : Asam Format 65%: Acetonitril (65 : 35) - Elusi : Gradien - Panjang gelombang : warfarin : 310 nm alcohol warfarin : 390 nm 	<p>bertanggung jawab untuk warfarin pengurangan sitosol hati manusia dan didapat hasil melakukan studi rinci pembentukan stereoisomer alkohol warfarin individu. Sampai Sekarang, tidak ada penelitian yang secara tegas mengidentifikasi karbonil warfarin dalam mengurangi enzim pada manusia.</p>
<p>15 4 <i>Determination of warfarin alcohols by ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry: Application to in vitro enzyme kinetic studies</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - UHPLC - Baku : Warfarin - Kolom : 33ermoHypersil Gold C18 (2.1 mm × 100 mm, 1.9 µm) - Fase gerak : Larutan A : air yang mengandung asam format 0,01% (60) Larutan B : (asetonitril mengandung asam format 0,1% (40) - Elusi : Gradien 	<p>Metode ini tervalidasi, (Alshogan <i>et al.</i>, 2013) sederhana, akurat dan tepat, saat ini sedang digunakan untuk mendukung studi kinetik enzim warfarin yang membutuhkan penentuan kuantitatif tinggi dari metabolit warfarin alkohol.</p>
<p>17 5 <i>Novel multi-mode ultra performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry assay for profiling enantiomeric hydroxywarfarins and warfarin in human plasma</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - UHPLC dengan fase terbalik - Baku : <ol style="list-style-type: none"> 1. Warfarin 2. Hidroksi-warfarin - Kolom : <ol style="list-style-type: none"> 1. Phenyl column (2.1mm×150 mm, 1.7 µm) 2. Astec Chirobiotic V column [2.1mm×150 mm, 5 µm) - Fase gerak : Methanol ; campuran 45% air dan asam 	<p>Hasil pemisahan yang (Jones <i>et al.</i>, 2011) didapat bahwa waktu retensi warfarin dan hidroksiwarfarin ialah 17 menit. Metode ini secara akurat mengukur warfarin dan metabolitnya pada plasma manusia dengan sensitivitas tinggi.</p>

		format 0,01% (55; 45) - Elusi : Gradien	
6	¹⁸ <i>Determination of total and unbound warfarin and warfarin alcohols in human plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection</i>	- HPLC fase terbalik - Baku : 1. Warfarin 2. Warfarin alkohol - Kolom : ³⁴ rbax Extend – C18 50 mm × 2.1 mm, 1.8 μm - Fasa gerak : Methanol ; acetonitrile ; dapar fosfat pH 7 (25 ; 5 ; 70) - Elusi : isocratic - Panjang gelombang 360 nm	Nilai pengikatan protein untuk warfarin adalah 99,0%. Ini sebanding dengan 99,1% untuk warfarin dalam sampel dari 86 pasien yang menggunakan 14C berlabel WAR dan ultrafiltrasi dengan perangkat <i>Centrifree</i> . Untuk warfarinhidroksida hasil yang sama diperoleh (98,9%). (Lomonaco <i>et al.</i> , 2013)
7	¹² <i>Development of a chiral micellar electrokinetic chromatography–tandem mass spectrometry assay for simultaneous analysis of warfarin and hydroxywarfarin metabolites: Application to the analysis of patients serum samples</i>	- Miselar elektrokinetik kromatografi spektrofotometri massa - Baku : 1. Warfarin 2. Hidroksiwarfarin	Metode kiral MEKC – ESI-MS / MS memungkinkan kuantisasi R-4 hidroksi warfarin dan S-4 hidroksiwarfarin dalam 5% dan 95% dari sampel plasma masing-masing. Nilai LOQ Lebih rendah daripada penelitian (Wang <i>et al.</i> , 2013)
8	²³ <i>Development of a high-performance liquid chromatography method for warfarin detection in human plasma</i>	- HPLC fase terbalik - Baku : Warfarin - Detektor : PDA - Panjang gelombang : 300 nm - Kolom : - - Fase gerak : -	Metode ini memberikan persentase repeatability hampir 90% dan hemat biaya. Secara keseluruhan, metode ini sederhana, ekonomis, nilai resolusi baik dan menghasilkan kromatogram yang sesuai dengan pedoman FDA. (Chua <i>et al.</i> , 2012)
9	³² <i>Investigation of two-dimensional high performance liquid chromatography approaches for reversed phase</i>	- HPLC fase terbalik - Baku : 1. Warfarin 2. Hidroksiwarfarin	Analisis HPLC fase terbalik 2D offline dari semua 12 komponen campuran warfarin dapat dicapai dalam waktu sekitar 25 menit, dapat juga (Regalado <i>et al.</i> , 2014)

	<i>resolution of warfarin and hydroxywarfarin isomers</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Kolom : Poroshell 120 - C18, dan phenyl hexyl (3.0 mm × 100 mm, 2.7µm) -Fase gerak : - -Detektor : - 	<p>digunakan dengan sistem 2D online yang lebih canggih. Walaupun jauh lebih lambat 8 menit. Metode HPLC 2D bisa digunakan untuk analisa multikomponen dengan hasil yang baik.</p>	
10	<i>Measurement of warfarin in plasma by high performance liquid chromatography (HPLC) and its correlation with the international normalized ratio</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Pengukuran INR dengan MLA 1600 automated coagulometer - Baku : - 	<p>Konsentrasi warfarin lebih banyak berkorelasi dengan dosis mingguan dibandingkan dengan INR. Koefisien korelasi antara konsentrasi warfarin dan INR atau dosis mingguan untuk 50 pasien yang diobati adalah 0,55 (p <0,0001) atau 0,25 (p = 0,079).</p>	(Lombardi <i>et al.</i> , 2003)
11	<i>Three-phase hollow fiber liquid phase microextraction of warfarin from human plasma and its determination by high-performance liquid chromatography</i>	<ul style="list-style-type: none"> - HPLC fase terbalik - Baku : Warfarin - Kolom : C18 (250 mm × 4 mm, 5 µm) - Fasa gerak : Methanol ; asam fosfat (63 ; 35) - Elusi : isocratic - Detektor : Uv 360 nm 	<p>Metode ini merepresentasikan hasil yang tinggi dan memiliki sensitivitas yang baik, sementara memungkinkan pembersihan sampel yang efisien. Rentang linear yang lebar dari metode ini dapat diterapkan untuk pemantauan terapeutik obat warfarin.</p>	(Hadmohammad <i>i et al.</i> , 2012)
12	<i>Determination of free and total warfarin concentrations in plasma using UPLC MS/MS and its application to a patient samples</i>	<ul style="list-style-type: none"> - UPLC - Baku : Warfarin - Kolom : BEH C18 (50 × 2.1 mm, 1.7 µm) - Fasa gerak : Pelarut A, 0.2% asam format dan 1% acetonitrile dalam air Pelarut B, 0.2% asam format dalam acetonitrile (80% -> 70%) - Elusi : Gradien - Detektor : - 	<p>Hasil yang didapat cukup baik, metode tervalidasi, dan akurat meskipun pasien-pasien tersebut mengkonsumsi obat lain, tapi hal tersebut tidak mengganggu dalam deteksi warfarin menggunakan UPLC MS.</p>	(Radwan <i>et al.</i> , 2011)

13	<p>8 <i>Low-density solvent-based dispersive liquid-liquid microextraction followed by high performance liquid chromatography for determination of warfarin in human plasma</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - UPLC - Kolom : C18 (250 mm × 4,6 mm, 10 μm - Fasa gerak : Methanol ; Asam fosfat 0,5% (65 ; 35) -Detektor : - 	<p>Teknik LDS-DLLME dikombinasikan dengan HPLC-UV diterapkan untuk ekstraksi dan penentuan warfarin dalam cairan dan sampel plasma. Metode yang disajikan memiliki pengulangan yang baik dan deteksi rendah. Lebar rentang linear dari metode ini dapat diterapkan secara baik pemantauan terapeutik warfarin.</p>	(Ghambari, 2012)
14	<p>11 <i>Simultaneous Determination of Warfarin Enantiomers and Its Metabolite in Human Plasma by Column-Switching High-Performance Liquid Chromatography With Chiral Separation</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - UPLC - Baku : Rasemik Warfarin 99,5% - Kolom : column I; 10 μm x 3 4.6 mm x 5 μm column 45; 150 mm x 4.6 mm x 5 μm - Fasa gerak : Methanol ; Asam fosfat 0,5% (65 ; 35) - Elusi : - Panjang gelombang 312 nm 	<p>Prosedur HPLC untuk penentuan secara simultan enansiomer warfarin adalah mudah, sensitif, dan dapat diandalkan. Kisaran linearitas dan batas kuantifikasi yang dicapai memungkinkan pengukuran terapeutik konsentrasi (R) -warfarin, (S) -warfarin, dan (S) -7-hidroksiwarfarin dan dapat diterapkan pada farmakokinetik studi yang berkaitan dengan aktivitas CYP2C9 pada manusia.</p>	(Uno, 2007)
15	<p>27 <i>Bioequivalence Study of Warfarin in Healthy Chinese Volunteers With a Validated High-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Method</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - HPLC-MS - Baku : Warfarin 92,3% - Kolom : - - Fasa gerak : - - Detektor : - 	<p>Dalam penelitian ini tidak ada perbedaan yang signifikan dalam parameter farmakokinetik antara subjek yang memiliki genotipe CYP2C9 dan VKORC1 berbeda. Polimorfisme gen CYP2C9 dan VKORC1 memiliki sedikit efek pada farmakokinetik tabel natrium warfarin berlapis film dan gula.</p>	(Li et al., 2017)

16	3 <i>Validation of a method for the determination of (R)-warfarin and (S)-warfarin in human plasma using LC with UV detection</i>	<ul style="list-style-type: none"> - HPLC - Baku : Rasemik Warfarin - Kolom : Astec b-cyclodextrin 250 x 4.6 mm, 5 cm - Fasa gerak : acetonitrile: glacial acetic acid:triethylamine (1000:3:2.5, v:v:v) - Panjang gelombang 320 nm 	Didapatkan hasil validasi yang valid, selain itu waktu analisa bias menjadi lebih cepat dan menghasilkan repeatabilitas yang tinggi. (Ring, 2000)
17	2 <i>An HPLC–HR-MS/MS Method for Identification of Anticoagulant Rodenticides in Blood</i>	<ul style="list-style-type: none"> - HPLC-MS - Baku : Warfarin - Kolom : Altima C18, 5 mm 2.1 x 150 mm - Fasa gerak : - - Detektor : - 	Metode sangat spesifik dan sensitif sepenuhnya tervalidasi untuk Analisis LC-MS-MS dari enam rodentisida antikoagulan dalam darah (Schaff, 2013)
18	3 <i>A Chiral HPLC-MS/MS Method for Simultaneous Quantification of Warfarin Enantiomers and its Major Hydroxylation Metabolites of CYP2C9 and CYP3A4 in Human Plasma</i>	<ul style="list-style-type: none"> - HPLC-MS/MS - Baku : <ul style="list-style-type: none"> 1. R-Warfarin 2. S-Warfarin 3. Rasemik Warfarin - Fasa gerak : Air ; Acetonitril ; Methanol ; Asam asetat - Kolom : Astec Chirobiotic (100 mm × 4.6 mm: 5 µm) - Detektor : - 	Metode yang digunakan yaitu HPLC-MS/MS sangat sensitif, waktu retensi relatif lebih pendek dan telah tervalidasi. Instrument MS sangat memungkinkan digunakan untuk penelitian dengan jumlah sampel yang terbatas. (Ju et al., 2014)
19	11 <i>A New High-Performance Liquid Chromatographic Method for Determination of Warfarin Enantiomers</i>	<ul style="list-style-type: none"> - HPLC - Baku : Warfarin 1mg/ml - Detector : PDA - Elusi : Isokratik - Fasa Gerak : Methanol ; Acetonitril ; Air (50:10:40, v/v) 	Metode yang digunakan spesifik dan terbebas dari gangguan matriks pengotor Metode ini menawarkan deteksi yang dapat direproduksi dan stabil enantiomer warfarin dalam plasma. (Osman et al., 2005)

		<ul style="list-style-type: none"> - Kolom : chiral column of type Pirkle (R,R) Whelk-O1 column (250mm×4.6 mm, 5µm - Panjang gelombang 305 nm 	Metode ini sangat cocok untuk rutinitas harian analisis sampel pasien yang dikirim di laboratorium medis.
20	<p>2</p> <p><i>Measurement of Warfarin in the Oral Fluid of Patients Undergoing Anticoagulant Oral Therapy</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - HPLC-MS/MS - Baku : - - Elusi : isokratik - Kolom : <ul style="list-style-type: none"> 1. Fase terbalik Chromspher 5 PAH, 150 x 64.6 mm, 5 mm, (Fase gerak PBS 72% ; methanol 28%) 2. Fase terbalik Poroshell 120 EC-C18 10064.6 mm, 2.7 mm (Fase gerak PBS 65% ; methanol 35%) - Panjang gelombang 400 nm 	<p>Secara umum metode yang digunakan sangat baik, sensitive, dan tervalidasi Metode ini bebas dari gangguan dan efek matriks, linier dalam kisaran 0,2-100 ng / mL, dengan deteksi batas 0,2 ng / mL. Dosis tidak berkorelasi dengan INR ($r = 20,03$, $p = 0,85$) tetapi berkorelasi positif dengan konsentrasi warfarin dalam cairan oral ($r = 0,39$, $p = 0,006$). Warfarin berdifusi dari darah ke cairan oral. Metode ini memungkinkan untuk mengukur konsentrasinya dalam matriks ini dan untuk menganalisis korelasi dengan INR dan parameter lainnya.</p> <p>(Ghimenti <i>et al.</i>, 2011)</p>

SIMPULAN

Dapat disimpulkan secara umum metode yang banyak digunakan dalam berbagai sumber acuan jurnal yang digunakan ialah analisis menggunakan HPLC, HPLC-MS/MS. Alasan penggunaan analisa menggunakan HPLC adalah karena sangat sensitive, dapat dipertanggung jawabkan, tervalidasi, *Limit of quantitation* (LOQ) dapat mendeteksi kadar yang sangat kecil, waktu

analisa yang relatif singkat, dan preparasi yang tidak terlalu rumit. Namun terdapat juga kekurangan dari segi biaya yang digunakan cukup mahal.

13

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis kepada dosen pembimbing, Dr. Yasmiwar Susilawati, M.Si., Apt dan dosen mata kuliah metodologi penelitian dan biostatistika, Rizky Abdulah, Ph.D, Apt. Serta keluarga dan sahabat.

FTAR PUSTAKA

- Chua, Y.A., Zaidah, W., Abdullah., Gan, S.H. 2012. Development of a high-performance liquid chromatography method for warfarin detection in human plasma. *Development of a HPLC method for warfarin detection*
- Denooz, Z R., Douamba, C., Charlier. 2009. Fatal intoxications by acenocoumarol, phenprocoumon and warfarin: method validation in blood using the total error approach, *J. Chromatogr. B* 877. 2344–2348.
- Ghambari, H., Hadjmohammadi, M. 2012. Low-density solvent-based dispersive liquid–liquid microextraction followed by high performance liquid chromatography for determination of warfarin in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 899. 66–71
- Ghimienti, S., Lomonaco, T., Biagini, D., Bellagambi, F.G., Onor, M., Trivella, M.G., Ruocco, L., Pellegrini, F., Francesco, Fuoco, R. Determination of warfarin and warfarin alcohols in dried blood spots by ultra-high performance liquid chromatography coupled to electrospray ionization-tandem mass spectrometry (UHPLC-ESI-MS/MS). *Microchemical Journal* 25
- Ghimienti, S., Lomonaco, T., Onor, M., Murgia, L., Paolicchi, A., Fuoco, R., Ruocco, L., Pellegrini, G., Trivella, M.G., Francesco, F.D. 2011. Measurement of Warfarin in the Oral Fluid of Patients Undergoing Anticoagulant Oral Therapy. *Plos One Vol 6 Issue 12* 1
- Hadjmohammadi, H., Ghambari, G. 2012. Three-phase hollow fiber liquid phase microextraction of warfarin from human plasma and its determination by high-performance liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 61. 44–49.
- Jones, D.R., Boysen, G., Miller, G.P. 2011. Novel multi-mode ultra performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry assay for profiling enantiomeric hydroxywarfarins and warfarin in human plasma. *Journal of Chromatography B*. 879. 1056–1062.
- Ju, W., Peng, K., Sun, H., Sampson, M., Wang, M.Z. 2014. A Chiral HPLC-MS/MS Method for Simultaneous Quantification of Warfarin Enantiomers and its Major Hydroxylation Metabolites of CYP2C9 and CYP3A4 in Human Plasma. *Austin Journal of Analytical and Pharmaceutical Chemistry* 1(2)
- Klaassen, C.D., M.O. Amdur, J. Doull (Eds.), Casarett and Doull's. 1986. Toxicology: The Basic Science of Poisons, 3rd ed. New York :Macmillan.
- Li, W., Bu, F., Rong Li, Benjie Wang., Shaikh, A.S., Zhang, Y., Guo, R., Zhang, R. 2017. Bioequivalence Study of Warfarin in Healthy Chinese Volunteers With a Validated High-Performance Liquid Chromatography–Mass Spectrometry Method. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2017, 00(0).
- Lombardi, R., Chantarangkul, V., Cattaneo, M., Tripodi, A. 2003. Measurement of warfarin in plasma by high performance liquid chromatography (HPLC) and its correlation with the international normalized ratio. *Thrombosis Research* 111. 281–284
- Lomonaco, T., Ghimienti, S., Piga, I., Onor, M., Melai, B., Fuoco, R., Francesco, F.D. 2013. Determination of total and unbound warfarin and warfarin alcohols in human plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography A*, 1314. 54–62

- 1 Malatkova, P., Sokolova, S., Havilkova, L.C., Wsol, V. 2016. Carbonyl reduction of warfarin: Identification and characterization of human warfarin reductases. *Biochemical Pharmacology*.
- 6 Osman, A., Arbring, K., Lindahl, L.T. 2005. A New High-Performance Liquid Chromatographic Method for Determination of Warfarin Enantiomers. *Journal of Chromatography B* 826 75-80
- 22 Parfenyuk, E.V., Dolinina, E.S., 2017. Development of novel warfarin-silica composite for controlled drug release. *Pharm. Res.* 34, 825–835.
- 24 Radwan, M.A., Bawazeer, G.A., Aloudah, N.M., AlQuadeib, B.T., Aboul, H.Y. 2011. Determination of free and total warfarin concentrations in plasma using UPLC MS/MS and its application to a patient samples. *Biomed. Chromatography*. 26: 6–11
- Radwan, M., Ghada A. Bawazeer, Nouf M. Aloudah, Bushra T. AlQuadeib and Hassan Y. Aboul-Encin. 2011. Determination of free and total warfarin concentrations in plasma using UPLC MS/MS and its application to a patient samples. *Biomedical Chromatography*. 26. 6-11
- Razei, B., Rahmaian, O., Ensafi Ali, A. 2014. An electrochemical sensor based on multiwall carbon nanotubes and molecular imprinting strategy for warfarin recognition and determination. *Sensors and Actuators B* 196 (2014) 539–545
- 1 Regalado, E.L., Schariter, J.A., Welch, C.J. 2013. Investigation of two-dimensional high performance liquid chromatography approaches for reversed phase resolution of warfarin and hydroxywarfarin isomers. *Journal of Chromatography A*, 1363. 200–206.
- 30 Ring, P.R., Bostick, J.M. 2000. Validation of a method for the determination of (R)-warfarin and (S)-warfarin in human plasma using LC with UV detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 22. 573–581
- Schaff, J.E., Montogemery, M.A. 2013. An HPLC–HR-MS-MS Method for Identification of Anticoagulant Rodenticides in Blood. *Journal of Analytical Toxicology*; 37:321–325
- Sun, S., Minghua, W., Lequn, Li., Hongjian Li., Dajian Gu. 2006. Study on warfarin plasma concentration and its correlation with international normalized ratio. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 42. 218–222
- 20 Ufer, M. 2005. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: war-farin, phenprocoumon and acenocoumarol, *Clin. Pharmacokinet.* 44. 1227–1246.
- 10 Uno, T., Niioka, T., Hayakari, M., Sugawara, K., Tateishi, T. 2007. Simultaneous Determination of Warfarin Enantiomers and Its Metabolite in Human Plasma by Column-Switching High-Performance Liquid Chromatography With Chiral Separation. *The Drug Monitoring* Vol 29, Number 3.
- 5 Wang, X., Hou, J., Jann, M., Hon, Y.Y., Shamsi, S.A. 2013. Development of a chiral micellar electrokinetic chromatography–tandem mass spectrometry assay for simultaneous analysis of warfarin and hydroxywarfarin metabolites: Application to the analysis of patients serum samples. *Journal of Chromatography A*, 1271. 207–216

Review Kaiky

ORIGINALITY REPORT

28%

SIMILARITY INDEX

24%

INTERNET SOURCES

24%

PUBLICATIONS

26%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

Submitted to University of Huddersfield

Student Paper

2%

2

www.science.gov

Internet Source

1%

3

austinpublishinggroup.com

Internet Source

1%

4

www.degruyter.com

Internet Source

1%

5

Yijin Liu, Shahab A. Shamsi. "Chiral Capillary Electrophoresis–Mass Spectrometry: Developments and Applications in the Period 2010–2015: A Review", Journal of Chromatographic Science, 2016

Publication

1%

6

Submitted to Campbell University

Student Paper

1%

7

Submitted to University of Brighton

Student Paper

1%

allie.dbcls.jp

8

Internet Source

1%

9

Paula R Ring, James M Bostick. "Validation of a method for the determination of (R)-warfarin and (S)-warfarin in human plasma using LC with UV detection", Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2000

Publication

1%

10

cdn.intechopen.com

Internet Source

1%

11

www.scribd.com

Internet Source

1%

12

Xiaochun Wang, Jingguo Hou, Michael Jann, Yuen Yi Hon, Shahab A. Shamsi. "Development of a chiral micellar electrokinetic chromatography–tandem mass spectrometry assay for simultaneous analysis of warfarin and hydroxywarfarin metabolites: Application to the analysis of patients serum samples", Journal of Chromatography A, 2013

Publication

1%

13

id.scribd.com

Internet Source

1%

14

S. Ghimenti, T. Lomonaco, D. Biagini, F.G. Bellagambi et al. "Determination of warfarin and warfarin alcohols in dried blood spots by

1%

ultra-high performance liquid chromatography coupled to electrospray ionization-tandem mass spectrometry (UHPLC-ESI-MS/MS)", *Microchemical Journal*, 2018

Publication

15

busqueda.bvsalud.org

Internet Source

1%

16

asheducationbook.hematologylibrary.org

Internet Source

1%

17

d-scholarship.pitt.edu

Internet Source

1%

18

Gholivand, Mohammad Bagher, and Leila Mohammadi-Behzad. "An electrochemical sensor for warfarin determination based on covalent immobilization of quantum dots onto carboxylated multiwalled carbon nanotubes and chitosan composite film modified electrode", *Materials Science and Engineering C*, 2015.

Publication

1%

19

journal.unpad.ac.id

Internet Source

1%

20

Submitted to Australian National University

Student Paper

1%

21

www.mipdatabase.com

Internet Source

<1%

22	Submitted to iGroup Student Paper	<1%
23	journals.tubitak.gov.tr Internet Source	<1%
24	www.shimadzu.eu Internet Source	<1%
25	www.pi.iccom.cnr.it Internet Source	<1%
26	Submitted to Van Hal Larenstein (VHL) Student Paper	<1%
27	Sarah D. McAleer, Henry Chrystyn, Aboo S. Foondun. "Measurement of the (R)- and (S)-isomers of warfarin in patients undergoing anticoagulant therapy", Chirality, 1992 Publication	<1%
28	journals.plos.org Internet Source	<1%
29	pages.aaps.org Internet Source	<1%
30	www.sigmaaldrich.com Internet Source	<1%
31	www.crawfordscientific.com Internet Source	<1%
32	www.future-science.com	

<1%

33

Osama Y. Alshogran, Andrew J. Ocque, Jieliu Zhao, Billy W. Day, François A. Leblond, Vincent Pichette, Thomas D. Nolin.

"Determination of warfarin alcohols by ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry: Application to in vitro enzyme kinetic studies", Journal of Chromatography B, 2014

Publication

<1%

34

www.chem.agilent.com

Internet Source

<1%

35

Drew R. Jones, Gunnar Boysen, Grover P. Miller. "Novel multi-mode ultra performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry assay for profiling enantiomeric hydroxywarfarins and warfarin in human plasma", Journal of Chromatography B, 2011

Publication

<1%

36

Submitted to Program Pascasarjana Universitas Negeri Yogyakarta

Student Paper

<1%

37

Submitted to Universitas Islam Indonesia

Student Paper

<1%

38

dspace.vutbr.cz

Internet Source

<1%

39

www.vufb-publishing.org

Internet Source

<1%

40

dspace.cuni.cz

Internet Source

<1%

41

epdf.tips

Internet Source

<1%

42

M. Boyd. "Preclinical Evaluation of no-Carrier-Added [¹³¹I]Meta-Iodobenzyl Guanidine, for the Treatment of Tumours Transfected with the Noradrenaline Transporter Gene", Letters in Drug Design & Discovery, 01/01/2004

Publication

<1%

43

Muhammad Imran, Humera Shafi, Sardar Ali Wattoo, Muhammad Taimoor Chaudhary, Hafiz Faisal Usman. "Analytical methods for determination of anticoagulant rodenticides in biological samples", Forensic Science International, 2015

Publication

<1%

44

Submitted to Padjadjaran University

Student Paper

<1%

45

V. F. Samanidou, S. A. Nisyriou, I. N. Papadoyannis. "Residue Analysis of Penicillins

<1%

in Food Products of Animal Origin by HPLC: A Review", Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 2007

Publication

46

onlinelibrary.wiley.com

Internet Source

<1%

47

www.tandfonline.com

Internet Source

<1%

48

hal.archives-ouvertes.fr

Internet Source

<1%

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On