

OBAT PENGINDUKSI PERDARAHAN

Michael, Zelika Mega Ramadhania

Program Studi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaaran, Sumedang, Jawa Barat
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
Mdjajaseputra@gmail.com

ABSTRAK

Perdarahan merupakan salah satu efek samping obat yang berbahaya. Perdarahan dapat dilihat melalui tanda seperti mimisan, gusi berdarah, feses hitam, urin berdarah, perdarahan pada saluran cerna, ataupun memar. Obat-obat golongan NSAID, SSRI, antikoagulan maupun antiplatelet merupakan golongan obat yang diketahui dapat menyebabkan perdarahan. Oleh karena itu obat-obat yang dapat memicu perdarahan harus diketahui oleh seorang apoteker sehingga efek samping perdarahan tidak terjadi melalui pemantauan terapi obat maupun edukasi terhadap pasien. Edukasi yang dapat diberikan seperti, memberitahukan gejala dari perdarahan pada pasien agar segera menghubungi tenaga medis apabila gejala timbul.

Kata Kunci : Obat, Perdarahan, Apoteker, Edukasi

ABSTRACT

Bleeding is one of the dangerous side effects of the drug. Bleeding can be seen through signs such as nosebleeds, bleeding gums, black feces, bloody urine, gastrointestinal bleeding, or bruising. NSAID, SSRI, anticoagulant, and antiplatelet drugs are class of drugs known to cause bleeding. Therefore, drugs that can trigger bleeding should be known by a pharmacist so that bleeding side effects do not occur through monitoring drug therapy or education to patients. Educations that can be given such as, tell the symptoms of bleeding in patients to immediately contact medical personnel when symptoms occur.

Keywords: Medication, Bleeding, Pharmacist, Education

PENDAHULUAN

Perdarahan merupakan salah satu efek samping yang dapat terjadi pada pengobatan. Penelitian mengenai perdarahan pada saluran cerna mengakibatkan 54% kematian dari 1225 kasus reaksi efek samping obat¹. Pasien dapat melihat manifestasi dari perdarahan berupa mimisan, perdarahan pada saluran cerna, feses hitam, ataupun berupa luka memar¹.

Perdarahan terjadi saat pembuluh darah rusak yang menyebabkan darah keluar dari pembuluh darah. Ruptur organ dan pembuluh darah besar adalah contoh perdarahan internal. Sedangkan yang dimaksud perdarahan eksternal terjadi seperti luka pada kulit³. Perdarahan juga dapat disebabkan karena tidak ada atau kurangnya faktor pembekuan darah, dimana terdapat 15 faktor untuk pembekuan darah. Hal ini dapat diatasi dengan

memberikan faktor pembekuan darah tersebut².

Beberapa golongan obat yang dikenal dapat memberikan efek perdarahan atau meningkatkan resiko perdarahan diantaranya, obat golongan *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug* (NSAID), *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI), obat antiplatelet dan obat antikoagulan.

Obat-obat tersebut digunakan pada praktik klinis, perlu apoteker mengetahui obat-obat tersebut dan memberikan informasi mengenai obat tersebut terhadap pasien.

METODE

Dalam review ini peneliti menggunakan sumber data primer yang langsung dikumpulkan oleh peneliti. Pencarian sumber data primer mempergunakan

instrumen pencari secara online dengan menggunakan Pubmed, Google, Yahoo dan Portalgaruda. Pencarian menggunakan kata kunci “*bleeding*”, “*medicine*”, “perdarahan”, “obat”, “apoteker”. Penelusuran lebih lanjut dilakukan secara manual pada daftar pustaka yang relevan. Dari pencarian sumber data primer yang didapatkan 35 data primer. Dari 35 sumber data di eksklusi sebanyak 14, sehingga sumber primer yang digunakan sebanyak 21 sumber primer. Adapun kriteria inklusi adalah sumber primer diatas tahun 2000 dan penggunaan obat-obat yang telah digunakan di Indonesia.

HASIL

Berdasarkan penelusuran pustaka didapatkan hasil beberapa golongan obat dapat meningkatkan resiko perdarahan, dapat dilihat pada tabel 1 dibawah ini.

Tabel 1. Obat Meningkatkan Resiko Perdarahan

Golongan Obat	Contoh Obat
<i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug</i> (NSAID) ^{4,5}	Ketorolak, asam mefenamat, Natrium diklofenak, K diklofenak, pirkosikam, Ibuprofen, Ketoprofen, Ketorolac, Naproxen, Indometasin
<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> (SSRI) ⁶	Citalopram, escitalopram, fluoxetine, setraline, paroxetine
Antiplatelet ³	Aspirin, cilostazol, klopidogetrel
Antikoagulan ^{7,8}	Warfarin, heparin, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban

Peningkatan resiko perdarahan juga dapat disebabkan interaksi beberapa obat, seperti NSAID dan SSRI diketahui jika digunakan bersamaan akan meningkatkan resiko perdarahan pada gastrointestinal⁹. Selain itu penggunaan kombinasi antitrombotik yaitu antikoagulan atau antiplatelet diketahui dapat meningkatkan risiko perdarahan¹⁰. Penggunaan warfarin dengan beberapa antibiotik diketahui juga dapat meningkatkan risiko perdarahan^{11,12,13,14}.

PEMBAHASAN

Obat-Obat Pemicu Perdarahan

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)

Obat-obat NSAID seperti, ketorolac, piroksikam, asam mefenamat, natrium diklofenak secara tidak langsung diketahui dapat menyebabkan perdarahan pada saluran cerna hal ini berbeda dengan obat-obat dari golongan lain yang dapat menyebabkan perdarahan. Kerja obat-obat NSAID yang tidak selektif dalam menghambat enzim siklooksigenase, penghambatan COX-1 pada mukosa lambung dapat menyebabkan perdarahan pada lambung. Penelitian yang dilakukan pada tahun 2006 dengan membandingkan NSAID, selektif COX-2, dan kombinasinya menghasilkan kesimpulan bahwa piroksikam dan ketorolac merupakan 2 NSAID yang paling besar

menimbulkan luka pada saluran pencernaan dengan RR paling tinggi (adj RR 14,4;95% CI 1,1 hingga 4.0)¹⁵.

Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)

Citalopram, escitalopram, fluoxetine, setraline, dan paroxetine merupakan contoh obat-obat SSRI. Platelet merupakan sel darah yang berperan dalam pembekuan darah, salah satu aktivator platelet adalah serotonin. Untuk membawa serotonin ke platelet dibutuhkan suatu protein transporter, obat SSRI merupakan antagonis untuk transporter ini sehingga terjadi penurunan konsentrasi serotonin dalam trombosit sehingga terjadi penurunan agregasi trombosit dan peningkatan perdarahan.

Penelitian yang dilakukan pada tahun 2003 pada pasien menggunakan antidepresan SSRI didapatkan 55 kasus perdarahan atau sebesar 3,6 kali lebih besar daripada antidepresan non SSRI¹⁶. Pada penelitian lain pada tahun 2004 berdasarkan data yang telah dikumpulkan dari 1992 hingga 2000 dari 64.000 pengguna antidepresan didapatkan 196 kasus perdarahan abnormal yang juga meningkatkan angka rawat inap¹⁷.

Obat Antiplatelet dan Antikoagulan Oral

Antikoagulan adalah obat-obat yang digunakan untuk menghambat

pembekuan darah, antikoagulan biasanya digunakan pada terapi emboli di paru-paru, tromboemboli atau pencegahan stroke. Warfarin dan heparin merupakan antikoagulan yang banyak digunakan. Warfarin memiliki mekanisme yaitu penghambatan vitamin K di hati dan faktor-faktor koagulasi. Hal ini dapat menyebabkan efek samping berupa perdarahan jika tidak dilakukan pemantauan terapi.

Aspirin, cilostazol, dan clopidogrel merupakan contoh dari antiplatelet. Clopidogrel bekerja dengan memblok reseptor adenosin difosfat (ADP) sehingga tidak terjadi aktivasi platelet dan pembekuan darah. Sama seperti antikoagulan jika tidak dilakukan pemantauan terapi hal ini dapat menyebabkan efek samping berupa perdarahan.

Interaksi Obat

Selain obat itu sendiri, penggunaan obat secara bersamaan dapat meningkatkan risiko perdarahan, hal ini disebabkan interaksi beberapa obat. Clopidogrel dan NSAID, Clopidogrel dan asam asetilsalisilat, warfarin dan NSAID ataupun warfarin dan asam asetilsalisilat diketahui memiliki potensi dalam meningkatkan risiko perdarahan pada gastrointestinal yang lebih tinggi dibandingkan pengguna obat-obat tersebut secara tunggal.

Obat-obat NSAID yang digunakan bersamaan dengan obat SSRI juga diketahui meningkatkan risiko perdarahan. NSAID dapat menyebabkan perdarahan pada saluran cerna dikarenakan penghambatan enzim COX-1 yang berperan dalam proteksi saluran cerna, sedangkan SSRI yang melakukan penghambatan pengambilan kembali serotonin yang dibutuhkan oleh platelet sehingga akan terjadi penurunan agregasi platelet sehingga memperpanjang dan meningkatkan risiko perdarahan^{18,19}.

Antibiotik golongan makrolida, kuinolonam penisilin dan cefalosporin serta antijamur turunan azol memiliki potensi dalam meningkatkan perdarahan jika diberikan bersamaan dengan warfarin. Hal ini disebabkan oleh antibiotik tersebut menghambat efek dari CYP2C9, yang merupakan salah satu enzim yang memetabolisme warfarin. Ketika metabolisme warfarin berkurang akan menyebabkan peningkatan risiko perdarahan²⁰. Untuk ringkasnya dapat dilihat pada Tabel 2. Obat-obat atau Interaksi Obat yang dapat menyebabkan perdarahan.

Tabel 2. Obat-Obat dan Interaksi Obat yang dapat menyebabkan Pendarahan

Obat	Penyebab	Edukasi/Informasi yang dapat diberikan	Peran dari Apoteker
<i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)</i>	Secara tidak langsung menyebabkan perusakan mukosa lambung dan dapat menyebabkan perdarahan	Segera ke dokter apabila terjadi gejala-gejala perdarahan seperti mimisan, perdarahan pada gusi, memar, feses atau urin berwarna hitam atau sakit pada bagian kepala dan perut yang lama.	- Melakukan penelusuran efek samping obat yang pernah dialami pasien - Melakukan konfirmasi pada dokter mengenai terapi jika berpotensi terjadi perdarahan - Melakukan edukasi mengenai tanda-tanda perdarahan pada pasien - Melakukan monitoring efek samping obat
<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)</i>	Penurunan agregasi platelet karena terjadinya penurunan konsentrasi serotonin		
Obat Antiplatelet dan Antikoagulan Oral	Penghambatan vitamin K dan faktor pembekuan darah		
Interaksi Obat			
Clopidogrel dan NSAID, Clopidogrel dan asam asetilsalisilat, warfarin dan NSAID ataupun warfarin dan asam asetilsalisilat. NSAID + SSRI.	Peningkatan risiko perdarahan	Segera ke dokter apabila terjadi gejala-gejala perdarahan seperti mimisan, perdarahan pada gusi, memar, feses atau urin berwarna hitam atau sakit pada bagian kepala dan perut yang lama.	- Menghentikan salah satu pengobatan - Mengganti dengan obat-obat yang lebih aman namun memiliki indikasi yang sama - Melakukan monitoring efek samping obat
Warfarin + Antibiotik golongan makrolida, kuinolon, penisilin dan cefalosporin serta antijamur turunan azol	Menghambat CYP2C9, sehingga konsentrasi warfarin meningkat		

Peran Sebagai Apoteker dan Informasi Yang Harus Diberikan

Pasien yang menerima obat-obat yang dapat menyebabkan perdarahan harus diedukasi untuk segera menghubungi dokter apabila merasakan gejala perdarahan. Gejala dan tanda perdarahan dapat terjadi seperti mimisan, perdarahan pada gusi, memar, feses atau urin berwarna hitam atau sakit pada bagian kepala dan perut yang lama.

Penggantian obat harus menjadi pertimbangan sebagai seorang apoteker, jika obat tidak dapat diganti karena merupakan standar terapi mungkin dapat dilakukan dengan pemberian obat yang dapat mengurangi efek samping obat tersebut atau dengan pemantauan terapi obat. Sebagai contoh pada penggunaan obat-obat NSAID mungkin penggunaan obat *Proton Pump Inhibitor* (PPI) atau obat yang melindungi mukosa usus seperti sukralfat mungkin dapat dipertimbangkan^{20,21,22}. Selain itu juga dapat mempertimbangkan penggantian obat dengan obat analgesik yang selektif terhadap COX-2 seperti celecoxib. Untuk obat-obat SSRI pada pasien dengan risiko perdarahan dapat menggunakan obat-obat antidepresan non SSRI seperti, SNRI (Venlafaxine, duloxetine), atipikal (bupropion), dan trisiklik (imipramin, amitriptilin).

Selain itu apoteker juga dapat berperan dalam pemantauan terapi yang didapatkan oleh pasien dan meminimalkan resiko perdarahan dan mengidentifikasi hal lain yang dapat meningkatkan resiko seperti penggunaan obat lain yang dapat menyebabkan perdarahan, konsumsi alkohol ataupun riwayat penyakit sebelumnya.

Kesimpulan

Perdarahan merupakan salah satu efek samping dari beberapa obat seperti NSAID, SSRI, antiplatelet dan antikoagulan. Pemberian informasi obat pada pasien yang menerima obat-obat tersebut ataupun melalui pemantauan terapi obat merupakan salah satu yang dapat dilakukan sebagai seorang apoteker.

Daftar Pustaka

1. Pirmohamed Munir, James Sally, Meakin Shaun, Green Chris, Scott Andrew K, Walley Thomas J et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients BMJ 2004; 329 :15
2. Dahlbäck B. Blood coagulation. The Lancet. 2000 May 6;355(9215):1627-32.
3. Lammers, R., 2009. Principle of Wound Management. Dalam: J. Roberts & J. Hedges. Clinical Procedures in Emergency Medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier
4. Kang, Jung Mook, et al. Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of Helicobacter pylori, NSAIDs, and antiplatelet agents. Scandinavian journal

- of gastroenterology, 2011, 46.11: 1295-1301.
5. Sostres, Carlos, et al. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 2010, 24.2: 121-132.
6. Targownik, Laura E., et al. Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *The American journal of gastroenterology*, 2009, 104.6: 1475-1482.
7. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants—defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost.* 2013;110:205-212.
8. Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1585.
9. Mort, Jane R.; Aparasu, Rajender R.; BAER, Rebecca K. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2006, 26.9: 1307-1313.
10. Delaney, Joseph A., et al. Drug–drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *Canadian Medical Association Journal*, 2007, 177.4: 347-351.
11. Lane, Michael A.; Zeringue, Angelique; Mcdonald, Jay R. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. *The American journal of medicine*, 2014, 127.7: 657-663. e2.
12. Clark, Nathan P., et al. Warfarin interactions with antibiotics in the ambulatory care setting. *JAMA internal medicine*, 2014, 174.3: 409-416.
13. Ghaswalla, Parinaz K., et al. Warfarin–antibiotic interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*, 2012, 10.6: 352-360.
14. Baillargeon, Jacques, et al. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *The American journal of medicine*, 2012, 125.2: 183-189.
15. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, Pérez AG, Zapata E, Bástida G, Rodrigo L, Santolaria S, Güell M. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations. *Gut.* 2006 May 10.
16. Dalton SO, Johansen C, Mellemkjær L, Sørensen HT, Nørgård B, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Archives of internal medicine.* 2003 Jan 13;163(1):59-64.
17. Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG, Egberts AC. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Archives of internal medicine.* 2004 Nov 22;164(21):2367-70.
18. Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, Norgard B, Sorensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2003;163:59–64.
19. de Jong JCF, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:591–5.
20. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin, fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal

- bleeding. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:581-588.
21. Abraham, Neena S., et al. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *The American journal of gastroenterology*, 2008, 103.2: 323-332.
 22. Nagata, Naoyoshi, et al. Effect of proton-pump inhibitors on the risk of lower gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, aspirin, clopidogrel, and warfarin. *Journal of gastroenterology*, 2015, 50.11: 1079-1086.