

Received 30-07-2025

Accepted 13-12-2025

Available online 31-12-2025

Pengaruh Asupan Vitamin K terhadap Stabilitas Rasio Normalisasi Internasional dan Efektivitas Terapi Warfarin

The Influence of Vitamin K Intake on International Normalized Ratio Stability and Warfarin Therapy Effectiveness

Yuniar Fathil Iلمي, Nariyyah Fitriana, Munir Alinu Mulki*, Indah Laily Hilmi

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang, Jawa Barat 41361, Indonesia

ARTIKEL INFO

Kata Kunci:

Antikoagulan oral, stabilitas INR, rentang waktu terapeutik, vitamin K, warfarin

Keywords:

INR stability, oral anticoagulant, time in therapeutic range, vitamin K, warfarin

ABSTRAK

Warfarin memiliki indeks terapi sempit dengan variabilitas respons tinggi. Fluktuasi asupan vitamin K dapat menyebabkan ketidakstabilan INR, namun hubungannya masih kontroversial. Tinjauan ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh asupan vitamin K terhadap stabilitas INR dan efektivitas terapi warfarin. Tinjauan sistematis mengikuti PRISMA 2020 melalui PubMed (2010-2025). Dari 6.573 artikel, 9 studi di sertakan (4 RCT, 5 observasional) dengan penilaian kualitas menggunakan Cochrane RoB 2 dan Newcastle-Ottawa Scale. Hasil menunjukkan konsistensi asupan vitamin K lebih penting dibanding jumlah absolut dalam menjaga stabilitas INR. Suplementasi dosis rendah (150 mcg/hari) efektif menurunkan fluktuasi ekstrem INR. Pemberian vitamin K untuk INR tinggi (≥ 4) aman dan efektif menurunkan risiko perdarahan serta mortalitas tanpa meningkatkan tromboembolisme. Dapat disimpulkan bahwa konsistensi konsumsi vitamin K merupakan faktor kunci efektivitas terapi warfarin. Edukasi harus menekankan konsistensi daripada pembatasan ketat. Diperlukan RCT berskala besar dengan tindak lanjut lebih panjang dan integrasi data genetik.

ABSTRACT

Warfarin has a narrow therapeutic index with high variability in response. Fluctuations in vitamin K intake can cause INR instability, but the relationship remains controversial. This review aims to evaluate the effect of vitamin K intake on INR stability and the effectiveness of warfarin therapy. A systematic review following the PRISMA 2020 guidelines was conducted via PubMed (2010-2025). Out of 6,573 articles, 9 studies were included (4 RCTs, 5 observational studies) with quality assessment using the Cochrane RoB 2 and Newcastle-Ottawa Scale. Results indicate that consistency in vitamin K intake is more important than absolute amounts in maintaining INR stability. Low-dose supplementation (150 mcg/day) effectively reduces extreme INR fluctuations. Vitamin K administration for high INR (≥ 4) is safe and effective in reducing bleeding risk and mortality without increasing thromboembolism. It can be concluded that consistency in vitamin K intake is a key factor in the effectiveness of warfarin therapy. Education should emphasize consistency rather than strict restrictions. Large-scale RCTs with longer follow-up and integration of genetic data are needed.

I. Pendahuluan

Warfarin merupakan antikoagulan oral yang paling banyak diresepkan untuk pencegahan dan pengobatan tromboembolisme vena, stroke iskemik pada pasien fibrilasi atrium, serta pencegahan kejadian trombotik pada pasien dengan katup jantung prostetik. Meskipun telah digunakan secara luas selama lebih dari enam dekade, terapi warfarin tetap menjadi tantangan klinis karena memiliki indeks terapi yang sempit dan variabilitas respons antar individu yang tinggi. Monitoring *International Normalized Ratio* (INR) secara rutin diperlukan untuk memastikan pasien berada dalam rentang terapeutik (2,0–3,0), namun mencapai stabilitas INR yang konsisten seringkali sulit dicapai dalam praktik klinis (Patel dkk., 2024).

Kompleksitas manajemen terapi warfarin sebagian besar disebabkan oleh interaksi farmakodinamik dengan vitamin K. Warfarin bekerja dengan menghambat vitamin K epoksida reduktase (VKOR), enzim yang mengonversi vitamin K epoksida menjadi bentuk aktifnya untuk proses karboksilasi faktor pembekuan darah II, VII, IX, dan X. Asupan vitamin K yang meningkat dapat menurunkan efek antikoagulan

warfarin dan menurunkan nilai INR, sebaliknya penurunan asupan vitamin K akan meningkatkan efek warfarin dan menaikkan INR. Perubahan kecil pada pola makan, terutama konsumsi sayuran hijau seperti bayam, brokoli, dan kangkung yang merupakan sumber utama vitamin K, dapat menyebabkan fluktuasi kadar vitamin K dalam darah dan mengakibatkan ketidakstabilan INR yang meningkatkan risiko komplikasi perdarahan atau kejadian trombotik (Boonyowat dkk., 2016).

Berbagai penelitian telah mengeksplorasi hubungan antara asupan vitamin K dengan stabilitas INR, namun hasilnya masih menunjukkan inkonsistensi. Beberapa studi menunjukkan bahwa pasien dengan asupan vitamin K rendah lebih sering mengalami INR tidak stabil, sementara studi lain melaporkan suplementasi vitamin K dosis rendah dapat menekan variasi INR yang berlebihan pada pasien terapi warfarin jangka panjang. Terdapat juga penelitian yang tidak menemukan korelasi signifikan antara jumlah asupan vitamin K harian dengan nilai INR. Pada kondisi INR tinggi, pemberian vitamin K telah terbukti mempercepat pembalikan efek antikoagulan berlebihan dan

menurunkan risiko perdarahan, namun dosis dan rute pemberian yang optimal masih diperdebatkan. Inkonsistensi temuan ini menciptakan dilema dalam rekomendasi klinis, apakah pasien sebaiknya membatasi, menjaga konsistensi, atau bahkan meningkatkan asupan vitamin K mereka (Boonyawat dkk., 2016).

Hingga saat ini, belum ada sintesis komprehensif yang secara sistematis membedakan antara pengaruh konsistensi asupan vitamin K versus jumlah total asupan terhadap stabilitas INR. Mayoritas penelitian sebelumnya berfokus pada satu aspek, baik fluktuasi diet, suplementasi dosis rendah untuk terapi jangka panjang, atau koreksi vitamin K pada INR tinggi tanpa mengintegrasikan berbagai strategi ini dalam satu kerangka evaluasi. Selain itu, perbedaan metodologi (uji klinis terkontrol versus studi observasional), variasi populasi (pasien katup jantung mekanik versus fibrilasi atrium), dan parameter pengukuran stabilitas yang beragam (TTR, fluktuasi INR, waktu pembalikan INR) menyulitkan interpretasi hasil secara keseluruhan. *Research gap* ini penting untuk dijawab mengingat implikasi klinisnya yang signifikan terhadap keamanan pasien, efektivitas biaya terapi antikoagulan, dan kebutuhan akan panduan edukasi pasien yang berbasis bukti.

Tinjauan ini bertujuan secara spesifik untuk mengevaluasi pengaruh tiga aspek asupan vitamin K terhadap stabilitas INR dan efektivitas terapi warfarin, yaitu konsistensi versus fluktuasi asupan vitamin K dari diet pada pasien terapi warfarin jangka panjang, efektivitas suplementasi vitamin K dosis rendah dalam meningkatkan stabilitas INR yang diukur melalui *time in therapeutic range* (TTR) dan frekuensi fluktuasi ekstrem INR, dan efikasi dan keamanan pemberian vitamin K untuk pembalikan INR tinggi (≥ 4) yang dinilai dari kecepatan penurunan INR, risiko perdarahan, dan luaran klinis termasuk mortalitas. Hipotesis yang diajukan adalah bahwa konsistensi asupan vitamin K bukan jumlah absolut melainkan merupakan faktor kunci dalam menjaga stabilitas INR, suplementasi vitamin K dosis rendah dapat mengurangi variabilitas INR pada pasien dengan kontrol INR yang buruk, dan pemberian vitamin K pada kondisi INR tinggi efektif menurunkan risiko komplikasi perdarahan tanpa meningkatkan kejadian tromboembolisme. Tinjauan ini diharapkan dapat memberikan rekomendasi berbasis bukti untuk optimalisasi manajemen asupan vitamin K dalam praktik klinis terapi antikoagulan oral.

2. Metode Penelitian

Pencarian dan skrining

Metode yang digunakan dalam tinjauan ini adalah tinjauan literatur sistematis yang mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020. Pencarian literatur dilakukan melalui database PubMed dengan menggunakan kombinasi kata kunci dan operator Boolean "vitamin K" OR "phyloquinone" OR "menaquinone" OR "vitamin K1" OR "vitamin K2" AND "warfarin" OR "coumarin" OR "anticoagulant" AND "INR" OR "international normalized ratio" OR "stability" OR "variability" OR "therapeutic range" OR "effectiveness" OR "efficacy".

Pencarian literatur dilakukan dengan menerapkan beberapa filter untuk memastikan hasil yang diperoleh relevan dan terkini. Kriteria yang digunakan meliputi tahun publikasi antara 2010 hingga 2025 (15 tahun terakhir), dengan bahasa publikasi terbatas pada Bahasa Inggris. Jenis artikel yang disertakan adalah artikel penelitian asli yang tersedia dalam format teks lengkap. Pembatasan berdasarkan status publikasi atau negara asal penelitian tidak diterapkan, agar cakupan literatur yang diperoleh lebih luas dan komprehensif. Karakteristik studi yang disertakan disajikan dalam Tabel 1. Proses seleksi dilakukan secara independen oleh peneliti dengan diskusi untuk menyelesaikan diskrepansi. Alur lengkap proses seleksi artikel disajikan dalam Gambar 1.

Ekstraksi data

Data diekstraksi menggunakan formulir terstandarisasi yang

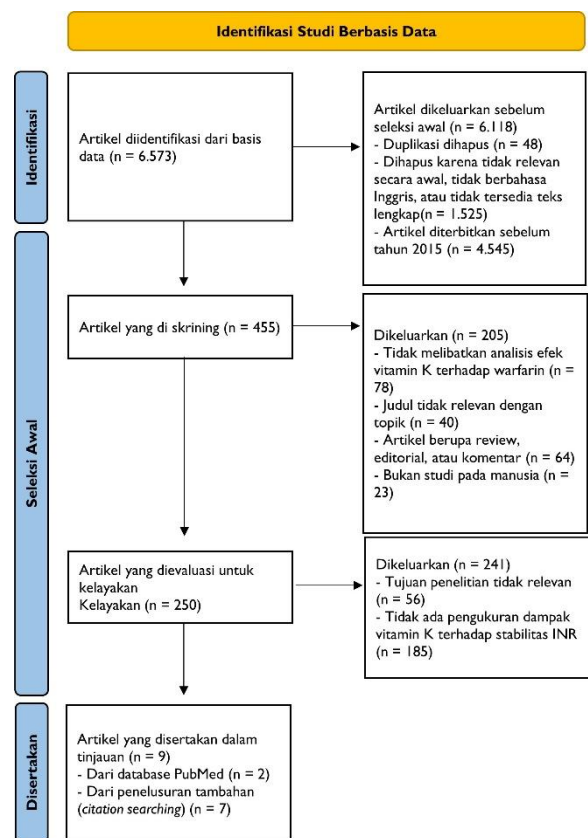
mencakup karakteristik studi (penulis, tahun, negara, desain, durasi tindak lanjut), karakteristik populasi (jumlah sampel, usia, jenis kelamin, indikasi warfarin), intervensi atau eksposur (jenis vitamin K, dosis, rute pemberian, durasi), luaran yang diukur (parameter stabilitas INR dan luaran klinis), serta hasil utama penelitian. Ekstraksi dilakukan oleh peneliti dan diverifikasi oleh peneliti lain untuk memastikan akurasi data.

Penilaian kualitas dan risiko bias

Penilaian kualitas metodologis dilakukan menggunakan instrumen sesuai desain studi. Uji klinis acak terkontrol dinilai menggunakan Cochrane risk of bias tool 2 (RoB 2) yang mengevaluasi lima domain: bias dari randomisasi, deviasi intervensi, data luaran yang hilang, pengukuran luaran, dan seleksi pelaporan hasil. Setiap domain dikategorikan sebagai risiko rendah, perlu diperhatikan, atau risiko tinggi. Studi observasional dinilai menggunakan Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dengan maksimal 9 poin yang mengevaluasi seleksi kelompok, komparabilitas, dan penilaian luaran. Skor 7–9 menunjukkan kualitas tinggi, 5–6 kualitas sedang, dan 0–4 kualitas rendah. Penilaian dilakukan secara independen oleh peneliti dengan diskusi untuk mencapai konsensus. Hasil penilaian disajikan dalam Tabel 2 dan digunakan untuk interpretasi kontekstual temuan penelitian.

Sintesis dan analisis data

Mengingat heterogenitas desain studi, populasi, dan jenis intervensi vitamin K, sintesis data dilakukan dengan pendekatan tematik. Studi dikelompokkan menjadi tiga tema: pengaruh konsistensi versus fluktuasi asupan vitamin K dari diet terhadap stabilitas INR, efektivitas suplementasi vitamin K dosis rendah pada pasien dengan INR tidak stabil, serta efikasi dan keamanan pemberian vitamin K untuk pembalikan INR tinggi. Temuan dari setiap studi dibandingkan untuk mengidentifikasi pola konsisten, inkonsistensi, dan faktor yang menjelaskan perbedaan hasil antar studi.



Gambar 1. Alur strategi pencarian pada Pubmed

Tabel 1. Karakteristik studi yang disertakan

Aspek	Disertakan	Dikeluarkan
Populasi	Pasien dewasa yang menggunakan warfarin kronis untuk terapi jangka panjang; pasien dengan INR tidak stabil, di luar rentang terapeutik, atau dengan INR tinggi (≥ 4 – ≥ 10) tanpa perdarahan aktif; termasuk pasien dengan indikasi fibrilasi atrium, katup jantung mekanik prostetik, dan tromboembolisme vena.	Pasien pediatrik; pasien dengan perdarahan aktif; pasien yang tidak menggunakan warfarin sebagai terapi utama antikoagulan.
Intervensi / eksposur	Suplementasi vitamin K dosis rendah oral (150 mcg/hari), pemberian vitamin K untuk pembalikan INR tinggi (oral atau intravena dengan berbagai dosis), serta evaluasi asupan vitamin K dari diet.	Studi yang tidak mengevaluasi efek vitamin K terhadap stabilitas atau pembalikan INR; studi yang meneliti vitamin K dalam konteks selain terapi warfarin.
Perbandingan	Adanya kelompok pembanding, seperti tanpa suplementasi vitamin K, dosis berbeda, atau kelompok dengan variasi pola asupan vitamin K.	Tidak adanya kelompok pembanding yang jelas.
Luaran	Stabilitas INR (TTR, variabilitas INR), pembalikan INR (penurunan dan waktu pemulihan INR ke rentang terapeutik), serta luaran klinis seperti perdarahan, tromboembolisme, dan mortalitas 30 hari.	Studi yang tidak menilai stabilitas INR, pembalikan INR, atau luaran klinis yang relevan.
Desain studi	Uji klinis acak terkontrol (RCT), studi observasional retrospektif, studi kohort retrospektif, dan studi <i>cross-sectional</i> .	Studi tinjauan (<i>review</i>), laporan kasus, editorial, atau metode kualitatif.
Bahasa dan tahun publikasi	Bahasa Inggris, diterbitkan antara tahun 2010–2025.	Bahasa selain Inggris; diterbitkan sebelum tahun 2010.
Kualitas studi	Studi dengan penilaian metodologi yang dapat diterima berdasarkan <i>Cochrane RoB 2</i> atau <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS).	Studi dengan risiko bias tinggi atau kualitas rendah tanpa penjelasan metodologis yang memadai.

Tabel 2. Hasil penilaian kualitas dan risiko bias

Penulis, tahun	Desain studi	Jumlah sampel (n)	Durasi tindak lanjut	Instrumen penilaian kualitas	Kategori risiko bias
Boonyawat dkk., 2016	RCT	70	6 bulan	Cochrane RoB 2	rendah
Zhou dkk., 2016	Observasional retrospektif	100	Selama rawat inap	NOS: 6	Sedang
Zhang dkk., 2021	RCT <i>double-blind</i>	80	Hingga INR <4	Cochrane RoB 2	rendah
Kulig dkk., 2021	Observasional retrospektif	88	48 jam	NOS: 6	Sedang
Park dkk., 2015	<i>Cross-sectional</i>	56	Tidak ada	NOS: 5	Sedang
Islam dkk., 2023	Kohort retrospektif	190	30 hari	NOS: 7	Rendah
Polito dkk., 2019	Observasional retrospektif	235	48 jam	NOS: 6	Sedang
Mendonça dkk., 2018	<i>Cross-sectional</i>		Tidak ada	NOS: 4	Tinggi
Ferland dkk., 2019	RCT	49	24 minggu	Cochrane RoB 2	Perlu diperhatikan

Keterangan: RoB 2 = *Cochrane risk of bias tool 2* untuk RCT; NOS = *Newcastle-Ottawa Scale* untuk studi observasional (skor 7–9: kualitas tinggi/risiko bias rendah; 5–6: kualitas sedang/risiko bias sedang; 0–4: kualitas rendah/risiko bias tinggi); TTR = *time in therapeutic range*; INR = *International normalized ratio*; NOAC = *novel oral anticoagulants*.

3. Hasil dan Pembahasan

Stabilitas terapi warfarin ditentukan oleh keseimbangan antara dosis obat dan ketersediaan vitamin K dalam tubuh. Warfarin bekerja dengan menghambat enzim vitamin K epoksida reduktase (VKOR), yaitu enzim yang berperan dalam regenerasi vitamin K menjadi bentuk aktif. Vitamin K aktif dibutuhkan untuk proses karboksilasi faktor pembekuan darah II, VII, IX, dan X. Ketika aktivitas enzim tersebut dihambat, pembentukan faktor pembekuan menurun sehingga waktu pembekuan darah menjadi lebih lama (Patel dkk., 2024).

Peningkatan asupan vitamin K dapat menurunkan efek antikoagulan warfarin karena tubuh memiliki lebih banyak vitamin K aktif untuk pembentukan faktor pembekuan, yang menyebabkan penurunan nilai *International Normalized Ratio* (INR). Sebaliknya, penurunan asupan vitamin K akan meningkatkan efek warfarin dan menaikkan nilai INR (Agustini dkk., 2016). Rentang nilai INR terapeutik umumnya berada pada 2,0–3,0, tergantung pada kondisi klinis pasien. Stabilitas terapi tercapai ketika INR berada secara konsisten dalam rentang tersebut (Nelson dkk., 2015).

Perubahan kecil pada pola makan dapat memengaruhi stabilitas terapi. Sayuran hijau seperti bayam, brokoli, sawi, dan kangkung merupakan sumber utama vitamin K (Putriana dkk., 2024). Konsumsi yang tidak teratur dapat menyebabkan fluktuasi kadar vitamin K dalam darah dan mengakibatkan perubahan nilai INR. Stabilitas terapi lebih ditentukan oleh konsistensi asupan vitamin K daripada jumlah yang dikonsumsi. Pola makan yang teratur membantu menjaga INR tetap stabil tanpa perlu sering menyesuaikan dosis obat (Kim dkk., 2015). Selain dari makanan, vitamin K juga dapat diproduksi oleh mikrobiota

usus. Penggunaan antibiotik spektrum luas dapat mengganggu produksi ini sehingga meningkatkan efek antikoagulan warfarin meskipun pola makan tidak berubah. Hal ini menunjukkan bahwa keseimbangan flora usus turut memengaruhi efektivitas terapi (Camelo-Castillo dkk., 2021).

Respons terhadap warfarin bersifat individual. Variasi genetik, khususnya pada gen VKORC1 dan CYP2C9, memengaruhi sensitivitas terhadap obat dan laju metabolisme di hati. Individu dengan genotipe tertentu dapat merespons kuat terhadap dosis kecil warfarin sehingga perubahan kecil pada asupan vitamin K berdampak signifikan pada nilai INR. Faktor lain seperti fungsi hati, status gizi, dan kepatuhan pasien juga berperan dalam menjaga efek terapi tetap stabil (Jokhab dkk., 2025).

Pada Tabel 3 menunjukkan bahwa pengaruh vitamin K terhadap terapi warfarin bergantung pada stabilitas asupan dan kondisi klinis pasien. Suplementasi vitamin K dosis rendah pada pasien yang menerima terapi warfarin jangka panjang mampu menekan variasi INR yang berlebihan. Boonyawat dkk. (2016) menunjukkan bahwa meskipun tidak terjadi peningkatan signifikan pada *time in therapeutic range* (TTR), pemberian vitamin K membantu mempertahankan INR dalam kisaran aman. Temuan ini selaras dengan hasil penelitian Park dkk. (2015) yang menemukan bahwa pasien dengan asupan vitamin K rendah lebih sering mengalami INR tidak stabil. Kedua studi tersebut menegaskan bahwa konsistensi asupan harian berperan penting dalam menjaga stabilitas efek warfarin. Penelitian Mendonça dkk. (2018) melaporkan tidak adanya hubungan signifikan antara jumlah asupan vitamin K harian dengan nilai INR. Hasil ini memperkuat dugaan bahwa stabilitas pola konsumsi, bukan jumlah total asupan, yang menentukan stabilitas terapi.

Tabel 3. Studi klinis pengaruh asupan vitamin K terhadap efektivitas terapi warfarin

Peneliti, tahun	Desain penelitian	Obyek penelitian	Hasil penelitian
Boonyawat dkk., 2016	Uji acak terkontrol	70 pasien warfarin kronis (Kanada), vitamin K oral 150 mcg/hari vs plasebo, 6 bulan	Suplementasi vitamin K dosis rendah tidak meningkatkan TTR signifikan (65,1% vs 66%, p=0,8), namun menurunkan fluktuasi ekstrem INR (<1,5 atau >4,5).
Zhou dkk., 2016	Analisis retrospektif	100 pasien fibrilasi atrium (Jepang), vitamin K ₂ 20–70 mg IV	Vitamin K ₂ dosis tinggi menurunkan INR secara dosis-bergantung namun memperlambat pemulihan INR setelah terapi dilanjutkan.
Zhang dkk., 2021	Uji acak ganda	80 pasien katup jantung mekanik (Cina), INR 4–10 tanpa perdarahan	Vitamin K ₁ 2,5 mg oral menurunkan INR lebih cepat dan mengurangi risiko perdarahan (10% vs 30%, p=0,045) tanpa efek tromboemboli.
Kulig dkk., 2021	Observasional retrospektif	88 pasien dengan INR > terapeutik tanpa perdarahan	Vitamin K intravena dosis ultra rendah (0,25–0,5 mg) menurunkan INR sebanding dengan dosis rendah (1–2 mg) tanpa efek rebound.
Park dkk., 2015	Cross-sectional	56 pasien pengguna warfarin dikorea	Asupan vitamin K lebih rendah pada pasien dengan INR tidak stabil; terdapat korelasi positif antara asupan vitamin K dan kestabilan INR.
Islam dkk., 2023	Kohort retrospektif	190 pasien dengan INR ≥10 akibat warfarin (tanpa perdarahan besar)	Pemberian vitamin K bersama penghentian warfarin menurunkan mortalitas 30 hari (8,6% vs 38,9%, p=0,036).
Polito dkk., 2019	Observasional retrospektif	235 pasien dewasa pengguna warfarin yang menerima monoterapi vitamin K	Vitamin K dosis tinggi (10 mg IV) mempercepat pembalikan INR dalam 4 jam pertama dan pemulihan penuh dalam 48 jam.
Mendonça dkk., 2018	Cross-sectional	Pasien yang menerima terapi warfarin	Tidak ditemukan korelasi signifikan antara asupan vitamin K dengan INR atau kadar serum vitamin K.
Ferland dkk., 2019	Uji klinis terkontrol (24 minggu)	49 pasien terapi warfarin dengan riwayat INR tidak stabil	Konsumsi vitamin K yang konsisten memperbaiki kestabilan INR meskipun peningkatan TTR tidak signifikan.

Ferland dkk. (2019) juga menemukan bahwa pola konsumsi yang teratur meningkatkan kontrol INR pada pasien dengan riwayat ketidakstabilan nilai. Temuan-temuan ini mengindikasikan bahwa edukasi pasien harus lebih menekankan pentingnya konsistensi diet daripada pembatasan ketat konsumsi makanan tinggi vitamin K.

Pada kondisi INR tinggi, vitamin K digunakan untuk memperbaiki efek antikoagulan yang berlebihan. Zhang dkk. (2021) menunjukkan bahwa pemberian vitamin K₁ 2,5 mg oral pada pasien dengan INR 4–10 mempercepat penurunan INR ke rentang terapeutik dan menurunkan risiko perdarahan. Penelitian Kulig dkk. (2021) memperlihatkan bahwa dosis intravena yang sangat rendah sudah cukup efektif menurunkan INR tanpa menimbulkan efek rebound. Hasil serupa juga diperoleh oleh Polito dkk. (2019), di mana pemberian vitamin K dosis tinggi intravena mampu mempercepat pembalikan efek warfarin dalam waktu singkat. Namun, Zhou dkk. (2016) menemukan bahwa vitamin K₂ dosis tinggi memperlambat pemulihan INR setelah terapi warfarin dilanjutkan, sehingga dosis yang digunakan perlu disesuaikan agar tidak menimbulkan koreksi berlebihan.

Penelitian terbaru oleh Islam dkk. (2023) memberikan bukti tambahan bahwa vitamin K berperan penting dalam aspek keselamatan terapi. Pemberian vitamin K pada pasien dengan INR sangat tinggi terbukti menurunkan angka kematian dalam waktu 30 hari. Temuan tersebut memperlihatkan bahwa vitamin K tidak hanya berfungsi sebagai antagonis farmakologis, tetapi juga mendukung keberhasilan klinis terapi antikoagulan dengan mengurangi risiko komplikasi fatal akibat antikoagulasi berlebihan. Keseluruhan hasil penelitian menunjukkan bahwa stabilitas konsumsi vitamin K menjadi faktor kunci dalam efektivitas terapi warfarin. Fluktuasi asupan dapat menyebabkan variasi INR yang signifikan dan meningkatkan risiko komplikasi perdarahan maupun trombosis. Respons yang berbeda antar individu kemungkinan dipengaruhi oleh faktor genetik (VKORC1 dan CYP2C9), fungsi hati, status gizi, serta kepatuhan pasien terhadap terapi dan pola makan. Edukasi mengenai pentingnya pola konsumsi vitamin K yang teratur perlu dimasukkan dalam praktik klinis untuk membantu pasien mempertahankan stabilitas terapi warfarin. Selain itu, pada kondisi INR tinggi, pemberian vitamin K dengan dosis yang disesuaikan terbukti efektif dan aman untuk mencegah komplikasi perdarahan tanpa meningkatkan risiko tromboembolisme.

4. Kesimpulan

Konsistensi asupan vitamin K lebih berperan dalam menjaga stabilitas INR dibandingkan jumlah absolut yang dikonsumsi, di mana

suplementasi vitamin K dosis rendah (150 mcg/hari) efektif menurunkan fluktuasi ekstrem INR pada pasien terapi warfarin jangka panjang, dan pemberian vitamin K untuk pembalikan INR tinggi (≥4) terbukti aman serta efektif menurunkan risiko perdarahan dan mortalitas tanpa meningkatkan kejadian tromboembolisme. Namun, kesimpulan ini memiliki keterbatasan mengingat heterogenitas desain studi, mayoritas penelitian bersifat observasional dengan ukuran sampel kecil dan durasi tindak lanjut yang relatif pendek, serta variasi kualitas metodologi dengan risiko bias sedang hingga tinggi pada beberapa studi. Penelitian lebih lanjut diperlukan, terutama uji klinis acak terkontrol berskala besar dengan durasi tindak lanjut lebih panjang, integrasi data genetik (VKORC1 dan CYP2C9) untuk pendekatan terapi personal, serta evaluasi pengaruh mikrobiota usus terhadap produksi vitamin K endogen dan stabilitas terapi warfarin. Meskipun demikian, temuan tinjauan ini memberikan implikasi praktis bahwa edukasi pasien harus menekankan pentingnya konsistensi asupan vitamin K daripada pembatasan ketat, dan pemberian vitamin K dengan dosis yang disesuaikan dapat dipertimbangkan sebagai strategi aman untuk mencegah komplikasi pada kondisi INR tinggi.

Keterbatasan

Review ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Heterogenitas desain studi, populasi, dosis vitamin K, dan parameter luaran membatasi generalisasi temuan. Mayoritas studi bersifat observasional dengan sampel kecil (49-235 pasien), dan hanya empat dari sembilan studi merupakan RCT berkualitas tinggi, sementara sisanya memiliki risiko bias sedang hingga tinggi. Durasi tindak lanjut yang bervariasi dan relatif pendek (48 jam hingga 30 hari) membatasi penilaian efek jangka panjang. Pencarian hanya melalui satu database (PubMed) dan terbatas pada artikel bahasa Inggris dapat menimbulkan bias seleksi. Tidak ada studi yang mengevaluasi pengaruh faktor genetik (VKORC1 dan CYP2C9), dan beberapa studi tidak melaporkan data kepatuhan pasien secara lengkap. Meta-analisis kuantitatif tidak dapat dilakukan sehingga sintesis hanya bersifat naratif. Meskipun demikian, tinjauan ini memberikan sintesis bukti terkini yang berguna untuk praktik klinis dan mengidentifikasi area penting untuk penelitian mendatang.

Pendanaan

Tinjauan sistematis ini tidak menerima pendanaan khusus dari lembaga pendanaan manapun, baik dari sektor publik, komersial,

maupun nirlaba. Seluruh biaya penelitian ditanggung secara mandiri oleh peneliti.

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan finansial maupun non-finansial yang dapat memengaruhi objektivitas penelitian ini. Tidak ada afiliasi dengan perusahaan farmasi, produsen vitamin K, atau organisasi lain yang memiliki kepentingan komersial terkait warfarin atau suplementasi vitamin K. Semua keputusan metodologis dan interpretasi hasil dilakukan secara independen tanpa pengaruh pihak eksternal.

Ucapan Terimakasih

Penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada semua pihak yang berkontribusi dalam penelitian ini.

5. Daftar Pustaka

- Agustini TT, Arifin H, Hanif AM. 2016. Perbandingan dosis warfarin terhadap durasi tercapainya target INR pada pasien CHF dengan fibrilasi atrial, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 2(2), 162–170.
- Al Sulaiman K, Al Mutairi M, Al Harbi O, Al Duraihim A, Aldosary S, Al Khalil H, Al Shaya A, Al Harbi S, Alotaibi N, Al Aamer K, Vishwakarma R, Al Asiri M, Aljuhani O, Al Katheri A, Al Bekairy AM. 2021. Appropriateness of using vitamin K for the correction of INR elevation secondary to hepatic disease in critically ill patients: An observational study, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27, 10760296211050923.
- Baranova EV, Verhoef TI, Ragia G, Le Cessie S, Asselbergs FW, De Boer A, Manolopoulos VG, Maitland-van Der Zee AH, Barallon R, Daly A, Kamili F, Redekop K, Pirmohamed M, Rosendaal FR, Wadelius M. 2017. Dosing algorithms for vitamin K antagonists across VKORC1 and CYP2C9 genotypes', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(3), 465–472.
- Bellinge JW, Dalggaard F, Murray K, Connolly E, Blekkenhorst LC, Bondonno CP, Lewis JR, Sim M, Croft KD, Gislason G, Torp-Pedersen C, Tjønneland A, Overvad K, Hodgson JM, Schultz C, Bondonno NP. 2021. Vitamin K intake and atherosclerotic cardiovascular disease in the Danish Diet Cancer and Health Study, *Journal of the American Heart Association*, 10(16), e020551.
- Boonyawat K, Wang L, Lazo-Langner A, Kovacs MJ, Yeo E, Schnurr T, Schulman S, Crowther MA. 2016. The effect of low-dose oral vitamin K supplementation on INR stability in patients receiving warfarin: A randomised trial, *Thrombosis and Haemostasis*, 116(3), 480–485.
- Camelo-Castillo A, Rivera-Caravaca JM, Orenes-Piñero E, Ramírez-Macías I, Roldán V, Lip GYH, Marín F. 2021. Gut microbiota and the quality of oral anticoagulation in vitamin K antagonist users: A review of potential implications, *Journal of Clinical Medicine*, 10(4), 715.
- Clark NP, Hoang K, Delate T, Horn JR, Witt DM. 2018. Warfarin interaction with hepatic cytochrome P-450 enzyme-inducing anticonvulsants, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(1), 172–178.
- Dumond JB, Vourvahis M, Rezk NL, Patterson KB, Tien HC, White N, Jennings SH, Choi SO, Li J, Wagner MJ, La-Beck NM, Drulak M, Sabo JP, Castles MA, MacGregor TR, Kashuba ADM. 2010. A phenotype-genotype approach to predicting CYP450 and P-glycoprotein drug interactions with the mixed inhibitor/inducer tipranavir/ritonavir, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87(6), 735–742.
- Dunlop E, Cunningham J, Adorno P, Dabos G, Johnson SK, Black LJ. 2024. Vitamin K content of Australian-grown horticultural commodities, *Food Chemistry*, 368, 130800.
- Eelderink C, Kremer D, Riphagen IJ, Knobbe TJ, Schurgers LJ, Pasch A, Mulder DJ, Corpeleijn E, Navis G, Bakker SJL, De Borst MH, Te Velde-Keyzer CA. 2023. Effect of vitamin K supplementation on serum calcification propensity and arterial stiffness in vitamin K-deficient kidney transplant recipients: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial, *American Journal of Transplantation*, 23(4), 520–530.
- Ferland G, Chahine S, Presse N, Dube MP, Nigam A, Blosteim M, de Denus S, Perreault S, Tardif JC. 2019. Increasing dietary vitamin K intake stabilizes anticoagulation therapy in warfarin-treated patients with a history of instability: A 24-week randomized controlled trial (OR36-04-19), *Current Developments in Nutrition*, 3(Supplement_1), nzz035.OR36-04-19.
- Hao Z, Jin DY, Stafford DW, Tie JK. 2020. Vitamin K-dependent carboxylation of coagulation factors: Insights from a cell-based functional study, *Haematologica*, 105(8), 2164–2173.
- Hood C, Goldstein JN, Milling TJ, Refaai MA, Bajcic P, Goldstein B, Sarode R. 2023. INR and vitamin K-dependent factor levels after vitamin K antagonist reversal with 4F-PCC or plasma, *Blood Advances*, 7(10), 2206–2213.
- Islam MM, Ademoğlu E, Uygun C, Delipoyraz M, Satic, MO, Aksel G, Eroğlu SE, Özdemir S. 2023. Comparison of the effects of different treatment protocols on mortality in patients presenting with an INR ≥ 10 due to warfarin-associated over-anticoagulation, *African Journal of Emergency Medicine*, 13(1), 8–14.
- Jokhab S, AlRasheed MM, Bakheet D, AlMomen A, AlAboud N, Kamali F. 2025. The impact of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms on warfarin dose requirement in Saudi patients, *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1547142.
- Kampouraki E, Avery PJ, Wynne H, Biss T, Hanley J, Talks K, Kamali F. 2017. Assessment of the efficacy of a novel tailored vitamin K dosing regimen in lowering the International Normalised Ratio in over-anticoagulated patients: A randomised clinical trial, *British Journal of Haematology*, 178(5), 800–809.
- Kim YE, Woo HI, On YK, Kim JS, Lee SY. 2015. High intra- and inter-individual variability of plasma vitamin K concentrations in patients with atrial fibrillation under warfarin therapy, *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(6), 703–706.
- Kulig CE, Roberts AJ, Dage, WE. 2021. INR response to low-dose vitamin K in warfarin patients, *Annals of Pharmacotherapy*, 55(10), 1237–1243.
- Leblanc C, Dubé MP, Presse N, Dumas S, Nguyen M, Rouleau-Mailloux É, Perreault S, Ferland G. 2016. Avoidance of vitamin K-rich foods is common among warfarin users and translates into lower usual vitamin K intakes, *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(6), 1000–1007.
- Lega JC, Bertoletti L, Gremillet C, Chapelle C, Mismetti P, Cucherat M, Vital-Durand D, Laporte S, Meta-Embol Group 2014. Consistency of safety and efficacy of new oral anticoagulants across subgroups of patients with atrial fibrillation, *PLoS ONE*, 9(3), e91398.
- Lyytinen AT, Linneberg A. 2023. Vitamin K – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023, *Food & Nutrition Research*, 67, 10260.
- Mathieu E, Van Dreden P, Aulagnier J, Grusse M, Dreyfus JF, François D, Vasse M. 2016. Decreased levels of procoagulant phospholipids in bleeding patients treated by vitamin K antagonists, *Thrombosis Research*, 137, 36–40.
- Mendonça, DD, Zuchinali P, Souza GC. 2018. Development of a food frequency questionnaire to determine vitamin K intake in anticoagulated patients: A pilot study, *Revista Chilena de Nutrición*, 45(4), 363–370.
- Mladěnka P, Macáková K, Kujovská Krčmová L, Javorská L, Mrštná K, Carazo A, Protti M, Remião F, Nováková L, OEMONOM

- researchers and collaborators. 2022. Vitamin K – sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity, *Nutrition Reviews*, 80(4), 677–698.
- Nelson WW, Desai S, Damaraju CV, Lu L, Fields LE, Wildgoose P, Schein JR. 2015. International normalized ratio stability in warfarin-experienced patients with nonvalvular atrial fibrillation, *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 15(3), 205–211.
- Park JN, Lee JS, Noh MY, Sung MK. 2015. Association between usual vitamin K intake and anticoagulation in patients under warfarin therapy, *Clinical Nutrition Research*, 4(4), 235–241.
- Patel S, Singh R, Preuss CV, Patel N. 2024. Warfarin, in *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.
- Pengo V, Denas G. 2018. Optimizing quality care for the oral vitamin K antagonists (VKAs), *Hematology*, 2018(1), 332–338.
- Polito NB, Kanouse E, Jones CMC, McCann M, Refaai MA, Acquisto NM. 2019. Effect of vitamin K administration on rate of warfarin reversal, *Transfusion*, 59(5), 1202–1208.
- Popescu NI, Lupu C, Lupu F. 2022. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms, *Blood*, 139(13), 1973–1986.
- Putriana NA, Rusdiana T, Rostinawati T, Latarissa IR. 2025. The effect of spinach (*Amaranthus hybridus*) on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of warfarin in New Zealand White rabbits, *Journal of Blood Medicine*, 16, 75–82.
- Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, Stöcklin E, Vermeer C. 2004. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: Dose-response relationships in healthy subjects, *Blood*, 104(9), 2682–2689.
- Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, Marreiros C. 2019. Vitamin K as a powerful micronutrient in aging and age-related diseases: Pros and cons from clinical studies, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4150.
- Wu S, Chen X, Jin DY, Stafford DW, Pedersen LG, Tie JK. 2018. Warfarin and vitamin K epoxide reductase: A molecular accounting for observed inhibition, *Blood*, 132(6), 647–657.
- Zhang H, Li M, Ao XL, Dong YJ, Dong L. 2021. Randomized, placebo-controlled trial of orally administered vitamin K1 for warfarin-associated coagulopathy in Chinese patients with mechanical heart valves, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77(9), 1333–1339.
- Zhou Z, Yano I, Odaka S, Morita Y, Shizuta S, Hayano M, Kimura T, Akaike A, Inui K, Matsubara K. 2016. Effect of vitamin K2 on the anticoagulant activity of warfarin during the perioperative period of catheter ablation: Population analysis of retrospective clinical data, *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 2, 17.