

## The Interaction Between Warfarin and Aspirin on the Risk of Bleeding in Patients with Cardiovascular Disease

### Interaksi Warfarin dan Aspirin terhadap Risiko Perdarahan pada Pasien Penderita Penyakit Kardiovaskular

Firli Reisya Subekti <sup>a</sup>, Zahra Nurhafidah <sup>a</sup>, Jasmine Rahma Saputri <sup>a</sup>, Adhwa'a Kaylla Affandhy <sup>a</sup>, Jahra Almas Shadrina <sup>a</sup>, Puteri Rahma Maharani <sup>a</sup>, Mukarromah Dita Putri <sup>a</sup>, Hadi Sudarjat <sup>a</sup>, Indah Laily Hilmi <sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, University of Singaperbangsa Karawang, Karawang, West Java, Indonesia.

\*Corresponding Authors: [indah.laily@fkes.unsika.ac.id](mailto:indah.laily@fkes.unsika.ac.id)

#### Abstract

**Background:** Cardiovascular disease (CVD) remains a leading cause of global morbidity and mortality; therefore, antithrombotic therapy such as warfarin and aspirin plays a crucial role in preventing thromboembolic events. The combination of these two agents provides a synergistic effect in inhibiting thrombus formation but significantly increases the risk of bleeding. **Objective:** To evaluate the impact of concomitant use of warfarin and aspirin on bleeding risk and its clinical benefits in patients with CVD. **Methods:** A systematic literature search was conducted using Google Scholar and Pubmed, with eligible studies analyzed. **Result:** The concomitant use of warfarin and aspirin increases the incidence of major bleeding without providing additional benefits in preventing stroke or myocardial infarction. Moreover, poor anticoagulation control further exacerbates this risk. **Conclusion:** The combination of warfarin and aspirin should be reserved only for patients with strong clinical indications, while warfarin monotherapy is safer for those with stable conditions. These findings emphasize the importance of individualized therapy evaluation and optimal INR monitoring to balance therapeutic benefits and bleeding risks.

*Keywords:* Cardiovascular disease, Warfarin, Aspirin, Bleeding risk, Anticoagulation therapy, INR control.

#### Abstrak

**Latar Belakang:** Penyakit kardiovaskular (PKV) masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas global, sehingga terapi antitrombotik seperti warfarin dan aspirin berperan penting dalam pencegahan kejadian tromboemboli. Kombinasi kedua obat ini memberikan efek sinergis dalam menghambat pembentukan trombus, namun meningkatkan risiko perdarahan secara signifikan. **Tujuan:** Mengevaluasi dampak penggunaan warfarin dan aspirin secara bersamaan terhadap risiko perdarahan serta manfaat klinisnya bagi pasien dengan PKV. **Metode:** Literatur sistematis dari Google Scholar dan Pubmed yang memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis. **Hasil:** Penggunaan warfarin bersama aspirin meningkatkan kejadian perdarahan mayor tanpa memberikan manfaat tambahan dalam pencegahan stroke atau infark miokard. Selain itu, kontrol antikoagulasi yang buruk memperburuk risiko tersebut. **Kesimpulan:** Kombinasi warfarin dan aspirin sebaiknya hanya digunakan pada pasien dengan indikasi klinis yang kuat, sedangkan monoterapi warfarin lebih aman untuk pasien dengan kondisi stabil. Temuan ini menegaskan pentingnya evaluasi terapi individual dan pemantauan INR yang optimal guna menyeimbangkan manfaat dan risiko.

*Kata Kunci:* Penyakit kardiovaskular, Warfarin, Aspirin, Risiko perdarahan, Terapi antikoagulan, Kontrol INR.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License

#### Article History:

Received: 30/08/2025,  
Revised: 22/11/2025  
Accepted: 22/11/2025,  
Available Online: 17/03/2026.

#### QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i1.1196>

## Pendahuluan

Penyakit Kardiovaskular (PKV) merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia, dengan didominasi oleh penyakit jantung iskemik dan stroke [1], [2]. Aterosklerosis dan trombosis berperan penting dalam kejadian akut seperti Sindrom Koroner Akut (SKA) dan stroke iskemik, terapi antitrombotik menjadi strategi kunci dalam pencegahan kejadian tromboemboli. Warfarin dan aspirin banyak digunakan pada kondisi berisiko tinggi, dan pada pasien dengan indikasi ganda, misalnya fibrilasi atrium yang menjalani PCI atau pasien katup mekanik dengan penyakit arteri koroner. Keduanya diperlukan secara bersamaan untuk memberikan efek antitrombotik yang lebih menyeluruh [3].

Kombinasi warfarin dan aspirin secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan signifikan risiko perdarahan, termasuk peningkatan dua hingga empat kali lipat insidensi perdarahan mayor [4]. Perdarahan gastrointestinal dan perdarahan intrakranial merupakan komplikasi yang paling sering dan paling berbahaya, dipengaruhi oleh gangguan simultan pada hemostasis primer dan sekunder serta ketidakstabilan INR [5]. Celah dalam review muncul karena bukti mengenai keamanan kombinasi ini masih tidak konsisten, terutama pada populasi Asia, dan pedoman praktik klinis menunjukkan variasi besar dalam rekomendasi durasi dan strategi penggunaan. Bahkan studi terbaru menunjukkan potensi peningkatan kejadian kardiovaskular dan mortalitas pada subpopulasi tertentu [6]. Meskipun era *Direct Oral Anticoagulants* (DOAC) semakin berkembang, warfarin masih menjadi pilihan utama pada populasi tertentu seperti pasien dengan katup jantung mekanik atau stenosis mitral berat. Oleh karena itu, pemahaman mendalam tentang interaksi dan risiko kombinasi warfarin-aspirin tetap krusial, sekaligus berfungsi sebagai pembanding untuk mengevaluasi pola keamanan kombinasi DOAC-antiplatelet yang saat ini mulai banyak diterapkan.

Berdasarkan hal tersebut, review ini bertujuan untuk menganalisis efek kombinasi warfarin dan aspirin terhadap insidensi serta karakteristik perdarahan pada pasien PKV, mengidentifikasi faktor risiko klinis yang berkontribusi, dan mengevaluasi outcome klinis yang terkait dengan kejadian perdarahan. Hasil penelitian diharapkan dapat mengisi gap bukti yang ada dan membantu mengoptimalkan rasio manfaat dan risiko terapi kombinasi pada populasi pasien PKV.

## Metode Penelitian

Artikel penelitian disusun menggunakan desain penelitian dengan pendekatan *narrative review*. Artikel review ini bertujuan untuk meninjau dan menganalisis risiko perdarahan pada pasien penyakit kardiovaskular dari interaksi antara warfarin dan aspirin yang dilaporkan dalam literatur. Artikel penelitian ini berfokus pada populasi pasien dengan penyakit kardiovaskular yang menerima terapi warfarin dengan intervensi konsumsi warfarin bersamaan dengan aspirin. Penelitian ini juga mengkomparasi interaksi warfarin dan aspirin dengan konsumsi warfarin saja dengan luaran terjadinya perdarahan mayor akibat kombinasi warfarin dan aspirin.

Seluruh data yang terdapat dalam artikel penelitian ini bersumber dari data penelitian serta publikasi ilmiah yang didapatkan dari jurnal yang berasal dari berbagai database, meliputi Pubmed dan Google Scholar dalam Publish or Perish dengan kata kunci ("Drug Interaction" OR "Drug-Drug Interaction" OR "Interaction") AND ("Warfarin") AND ("Aspirin") AND ("Major Bleeding" OR "Bleeding Risk" OR "Hemorrhage") AND ("Cardiovascular Disease" OR "Cardiovascular Disorders" OR "Heart Disease") serta kata kunci lain yang

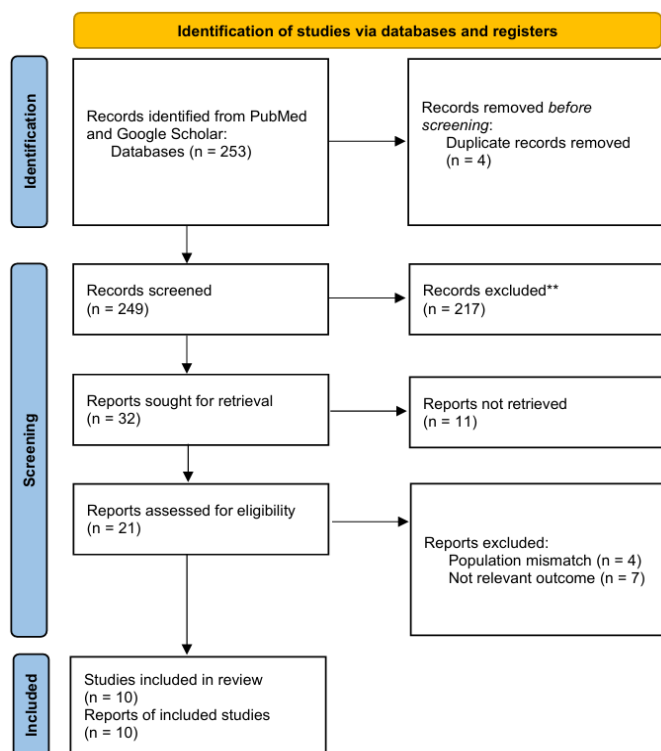
berhubungan dengan risiko pendarahan akibat interaksi warfarin dan aspirin pada pasien penderita penyakit kardiovaskular. Penelusuran dilaksanakan pada bulan September hingga Oktober 2025.

Pengumpulan data dilakukan dengan memperhatikan kriteria inklusi serta eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan yaitu pustaka yang diterbitkan selama 10 tahun terakhir dari 2015-2025 berupa *research article*, *clinical trial*, *cohort* serta *Randomized Controlled Trial* (RCT) dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris pada pasien penderita penyakit kardiovaskular yang mengkonsumsi warfarin dan aspirin secara bersamaan. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu pustaka yang tidak berkaitan dengan topik pembahasan artikel.

**Tabel 1.** PICO Framework.

Component	Description
Population	Pasien dengan penyakit kardiovaskular yang menerima terapi antikoagulan Warfarin
Intervention	Konsumsi antikoagulan Warfarin bersamaan dengan Aspirin
Comparison	Konsumsi Warfarin tanpa penambahan Aspirin
Outcome	Kejadian perdarahan mayor akibat penggunaan kombinasi Warfarin dan Aspirin.

Berdasarkan penelusuran sumber data, didapatkan 253 artikel yang selanjutnya diseleksi menggunakan kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Hasil akhir didapatkan 10 artikel yang relevan dan dapat dianalisis dalam penelitian. Artikel yang didapatkan kemudian dilakukan analisis data.

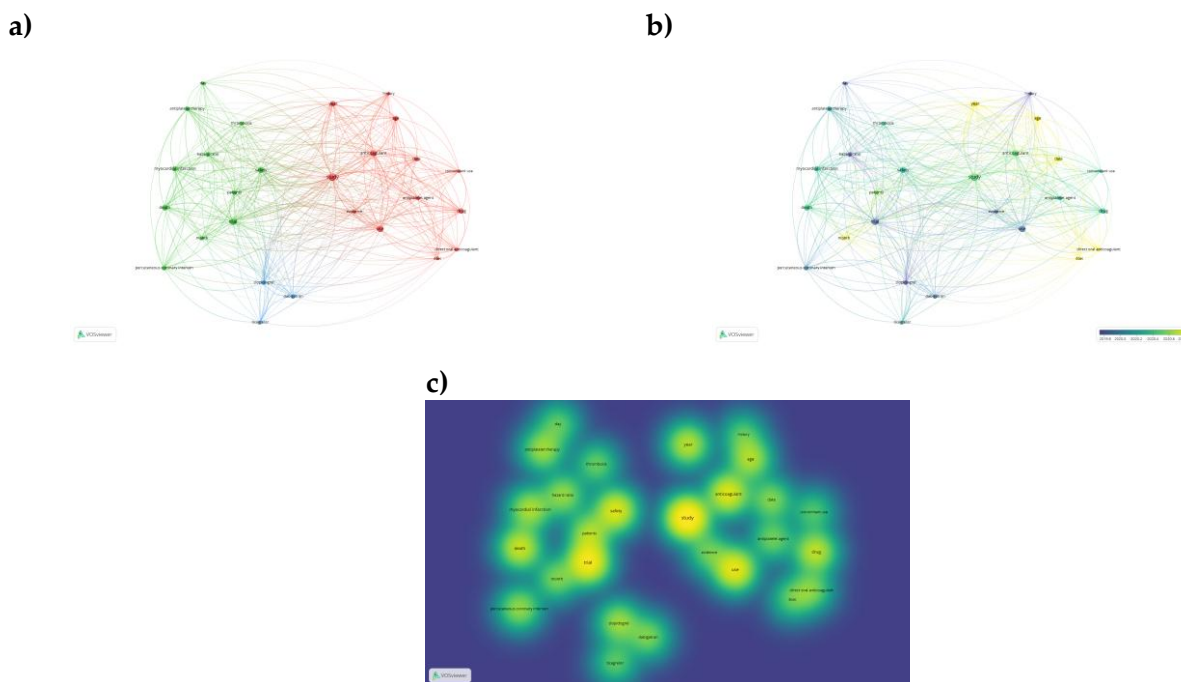


**Gambar 1.** Skema Pengumpulan dan ekstraksi data

Analisis data didukung oleh analisis bibliometrik dengan tujuan memberikan gambaran topik penelitian yang akan dibahas serta perkembangan penelitiannya. Software yang digunakan dalam pencarian data adalah Publish or Perish dan dilakukan visualisasi data dalam bentuk gambar menggunakan software VOSviewer.

Berdasarkan hasil pemetaan, topik mengenai *safety*, *trial*, dan *use* merupakan topik yang telah banyak diteliti, sedangkan topik mengenai *hazard ratio*, *concomitant use*, dan *evidence* belum banyak diteliti. Berdasarkan hasil *overlay visualization*, hasil penelitian menunjukkan variasi dari tahun publikasi artikel dengan rentang waktu 2015–2025. Penelitian yang paling banyak dilakukan ditandai dengan warna kuning. Semakin berwarna kuning suatu kata kunci, maka penelitian tersebut semakin terbaru [8]. Hasil visualisasi menunjukkan bahwa topik yang belum banyak diteliti yaitu *hazard ratio*, *concomitant use*, dan *evidence* sehingga sejalan dengan tujuan *article review* ini, yaitu mengevaluasi dampak penggunaan warfarin dan aspirin secara

bersamaan terhadap risiko perdarahan serta manfaat klinisnya bagi pasien dengan PKV. Analisis pada review ini berfokus pada sintesis temuan kualitatif berbagai studi dengan membandingkan karakteristik studi, populasi, terapi, dan luaran yang dilaporkan. Analisis dilakukan dengan melakukan identifikasi pola, kesamaan dan perbedaan temuan antar penelitian.



**Gambar 2.** Visualisasi data menggunakan VosViewer. **a)** *Network Visualization* **b)** *Overlay Visualization* **c)** *Density Visualization*

## Hasil

Hasil penelitian yang telah dilaporkan, diketahui bahwa penggunaan warfarin berkaitan dengan konsumsi aspirin, terutama dalam peningkatan risiko perdarahan mayor. Beberapa penelitian klinis menjelaskan bahwa mekanisme yang mendasari interaksi diantara keduanya adalah terjadinya penghambatan koagulasi oleh warfarin yang selanjutnya diperkuat oleh efek antiplatelet dari aspirin yang kemudian dapat meningkatkan potensi terjadinya perdarahan

**Tabel 2.** Data yang didapat dari penelusuran artikel.

Author	Desain Studi	Populasi	Outcome utama	Kesimpulan
Shah et al. (2016).	Kohort retrospektif	Pasien TAVR dengan indikasi OAC	Mortalitas, stroke/SE, perdarahan mayor	Penambahan aspirin pada warfarin tidak meningkatkan luaran klinis, namun meningkatkan risiko perdarahan.
Proietti et al., 2018	Post-hoc pooled analysis	Pasien AF yang menerima VKA ± antiplatelet	Stroke, perdarahan mayor, kematian	Kombinasi VKA + aspirin meningkatkan risiko perdarahan tanpa manfaat signifikan terhadap pencegahan stroke.
Schaefer et al., 2019	Studi observasional	Pasien pasca-TAVR dengan AF	Kejadian tromboemboli dan perdarahan mayor	Terapi tunggal warfarin lebih aman dibanding kombinasi dengan aspirin tanpa manfaat klinis tambahan.
Lee et al., 2017	Kohort nasional (Denmark)	71.959 pasien AF tanpa CAD (Warfarin 52%, Aspirin 35%, Kombinasi 13%).	Kombinasi warfarin bersama aspirin meningkatkan perdarahan mayor dan stroke.	Kombinasi warfarin bersama aspirin meningkatkan risiko perdarahan dan stroke tanpa manfaat tambahan.

Xu et al., 2016	RCT multinasional	19.909 pasien AF	Antikoagulan + SAPT meningkatkan perdarahan mayor.	Kombinasi antiplatelet meningkatkan perdarahan tanpa manfaat tambahan.
Watanabe et al., 2016	Kohort observasional	Pasien AF pengguna warfarin dengan atau tanpa aspirin	Kombinasi warfarin + aspirin meningkatkan perdarahan mayor dan stroke	Penambahan aspirin pada warfarin meningkatkan risiko perdarahan tanpa manfaat tambahan terhadap pencegahan stroke.
Yamashita et al., 2016	Kohort observasional	Pasien AF pengguna warfarin dengan atau tanpa aspirin	Kombinasi warfarin + aspirin meningkatkan perdarahan mayor; stroke tidak berbeda bermakna	Aspirin pada terapi warfarin meningkatkan risiko perdarahan tanpa keuntungan klinis tambahan.
Boyce et al., (2018).	Retrospective data analysis	4.494 pasien pengguna warfarin	TTR menurun, minor <i>bleeding</i> meningkat.	Aspirin menurunkan kualitas kontrol warfarin.
Altisent et al. (2018).	Observasional multicenter	Pasien AF pasca-TAVR	Perdarahan mayor meningkat	terapi kombinasi tidak memberi manfaat tambahan dibanding monoterapi warfarin.
Gulati et al. (2018)	Farmakoepidemiologi kohort nasional	> 3 juta populasi dewasa	ICH dan mortalitas meningkat	Kombinasi warfarin-aspirin meningkatkan risiko perdarahan intrakranial.

Keterangan:

AF = Atrial Fibrillation; CAD = Coronary Artery Disease; SAPT = Single Antiplatelet Therapy; TTR: Time in Therapeutic Range.

## Diskusi

### Besaran Risiko Perdarahan

Kesepuluh studi yang direview secara konsisten melaporkan peningkatan signifikan risiko perdarahan pada pasien yang menerima terapi kombinasi antikoagulan dan antiplatelet dibandingkan monoterapi antikoagulan. Dalam analisis post-hoc dari trial ROCKET AF, Shah et al. (2016) menemukan bahwa penggunaan aspirin pada pasien atrial fibrilasi yang mendapat antikoagulan (rivaroxaban atau warfarin) dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan mayor atau non-major clinically relevant sebesar 32% (Hazard Ratio [HR] 1,32; 95% Confidence Interval [CI] 1,21-1,43;  $p < 0,0001$ ), serta peningkatan risiko perdarahan mayor hingga 46% (HR 1,46; 95% CI 1,25-1,71;  $p < 0,0001$ ) [9]. Studi kohort nasional Denmark oleh Lee et al. (2017) pada 71.959 pasien atrial fibrilasi tanpa penyakit arteri koroner menunjukkan bahwa kombinasi warfarin dan aspirin meningkatkan risiko perdarahan hampir dua kali lipat dibandingkan warfarin tunggal dengan Incidence Rate Ratio [IRR] 1,93 (95% CI 1,81-2,07). Temuan ini mengindikasikan bahwa penambahan antiplatelet pada antikoagulan secara konsisten meningkatkan kejadian perdarahan di berbagai populasi dan desain studi [13].

Temuan serupa dilaporkan dalam analisis post-hoc trial ENshahGAGE AF-TIMI 48 oleh Xu et al. (2016), di mana penambahan single antiplatelet therapy (SAPT) pada antikoagulan meningkatkan kejadian perdarahan mayor secara signifikan dengan HR adjusted 1,46 (95% CI 1,27-1,67;  $p < 0,001$ ) [21]. Studi prospektif Jepang J-RHYTHM oleh Watanabe et al. (2016) memperkuat temuan ini dengan melaporkan peningkatan risiko perdarahan mayor sebesar 67% (Relative Risk [RR] 1,67; 95% CI 1,11-2,50) dan perdarahan gastrointestinal hingga 101% (RR 2,01; 95% CI 1,00-4,06) pada pengguna warfarin dan aspirin [23]. Studi berbasis populasi Korea oleh Kim et al. (2019) yang secara spesifik meneliti perdarahan vitreous menemukan peningkatan risiko hampir 4 kali lipat pada pengguna antiplatelet (adjusted HR [aHR] 3,90; 95% CI 1,22-12,4) dan lebih dari 4 kali lipat pada kombinasi warfarin dan antiplatelet (aHR 4,39; 95% CI 1,74-11,2) [12]. Variasi besaran risiko ini menunjukkan bahwa dampak perdarahan bervariasi tergantung pada jenis regimen dan populasi yang diteliti.

Analisis *post-hoc pooled* oleh Proietti et al. (2018) yang menggabungkan studi SPORTIF III dan V mengkonfirmasi bahwa pasien dengan kontrol antikoagulasi buruk (Time in Therapeutic Range [TTR]  $< 65\%$ ) yang juga menggunakan aspirin memiliki risiko perdarahan mayor tertinggi (HR 2,24; 95% CI 1,28-3,93;  $p = 0,005$ ) dibandingkan kelompok lainnya [10]. Studi farmakoepidemiologi nasional Norwegia oleh Gulati et

al. (2018) pada lebih dari 3 juta populasi dewasa secara spesifik menyoroiti peningkatan risiko perdarahan intrakranial, dengan HR adjusted 3,40 (95% CI 2,99-3,86) untuk kombinasi warfarin dan aspirin, dan HR 4,38 (95% CI 2,71-7,09) untuk triple therapy warfarin, aspirin, dan clopidogrel [18]. Data ini menegaskan bahwa semakin kompleks regimen antithrombotic, semakin tinggi pula risiko perdarahan yang ditimbulkan.

Studi registry berbasis klinik oleh Schaefer et al. (2019) pada 6.539 pasien, penggunaan kombinasi warfarin dan aspirin tanpa indikasi jelas ditemukan pada 37,5% pasien, dengan peningkatan risiko perdarahan mayor pada 1 tahun (5,7% vs 3,3%;  $p < 0,001$ ) serta peningkatan kunjungan Instalasi Gawat Darurat (IGD) dan hospitalisasi terkait perdarahan [11]. Boyce et al. (2018) menambahkan bahwa pasien yang menggunakan aspirin memiliki penurunan kualitas kontrol warfarin yang tercermin dari TTR yang lebih rendah (80,4% vs 82,0%;  $p = 0,008$ ) serta peningkatan perdarahan minor [16]. Pada populasi pasca-TAVR (Transcatheter Aortic Valve Replacement), Altisent et al. (2016) melaporkan bahwa multiple antithrombotic therapy (Vitamin K Antagonist [VKA] plus antiplatelet) meningkatkan risiko perdarahan mayor atau life-threatening dibandingkan monoterapi VKA (adjusted HR 1,85; 95% CI 1,05-3,28;  $p = 0,04$ ) [17]. Temuan ini menunjukkan bahwa praktik pemberian kombinasi yang tidak sesuai indikasi masih umum terjadi dan berdampak negatif pada luaran klinis.

Secara keseluruhan, data dari berbagai studi ini menunjukkan bahwa besaran peningkatan risiko perdarahan bervariasi antara 30% hingga lebih dari 400% tergantung pada jenis perdarahan, jenis kombinasi, dan populasi yang diteliti. Konsistensi temuan yang kuat lintas desain studi dan populasi yang berbeda menggarisbawahi bahwa peningkatan risiko perdarahan merupakan konsekuensi yang tidak terhindarkan dari terapi kombinasi antikoagulan dan antiplatelet. Hal ini menegaskan perlunya kehati-hatian dalam meresepkan terapi kombinasi dan evaluasi rutin terhadap risiko perdarahan pada setiap pasien.

### Tipe Perdarahan dan Tingkat Keparahan

Ditinjau dari tipe perdarahannya, perdarahan gastrointestinal, perdarahan intrakranial, dan perdarahan vitreous merupakan lokasi yang paling sering dilaporkan dengan konsekuensi klinis yang bervariasi. Perdarahan gastrointestinal dilaporkan sebagai tipe tersering dalam berbagai studi, dengan Watanabe et al. (2016) mencatat peningkatan signifikan hingga 101% pada kelompok kombinasi [22]. Xu et al. (2016) juga mengkonfirmasi bahwa semua bentuk perdarahan, termasuk gastrointestinal, lebih tinggi secara konsisten pada kelompok yang mendapat SAPT dibandingkan tanpa SAPT [21]. Altisent et al. (2016) melaporkan bahwa perdarahan akses (36,5%) dan gastrointestinal (27,6%) merupakan penyebab tersering pada populasi pasca-TAVR, menunjukkan bahwa lokasi perdarahan dapat bervariasi tergantung pada prosedur yang dijalani pasien [17].

Sementara itu, studi Gulati et al. (2018) secara komprehensif menyoroiti peningkatan risiko berbagai tipe perdarahan intrakranial (ICH), termasuk hemorrhagic stroke (HR 2,93 untuk warfarin plus aspirin), perdarahan subdural (HR 3,68), perdarahan subarachnoid (HR 2,75), dan perdarahan intrakranial traumatik (HR 3,87) [18]. Studi ini juga menemukan bahwa fatal outcome dalam 90 hari lebih tinggi pada pengguna antithrombotic (32,3% vs 23,0%;  $p < 0,001$ ), dengan HR tertinggi pada triple therapy warfarin, aspirin, dan clopidogrel (HR 2,89; 95% CI 1,49-5,60). Temuan ini menyoroiti bahwa perdarahan intrakranial, meskipun insidennya lebih rendah, memiliki konsekuensi paling fatal dan perlu mendapat perhatian khusus dalam manajemen terapi antithrombotic.

Kim et al. (2019) memperluas pemahaman tentang spektrum perdarahan dengan meneliti perdarahan vitreous, suatu bentuk perdarahan yang jarang dilaporkan sebelumnya namun dapat mengancam penglihatan [12]. Mereka menemukan bahwa terapi kombinasi, terutama yang mengandung aspirin, meningkatkan risiko perdarahan vitreous secara bermakna, dengan insiden tertinggi pada regimen triple therapy (aHR 6,12). Penemuan ini penting karena menunjukkan bahwa dampak terapi kombinasi tidak terbatas pada perdarahan mayor konvensional, tetapi juga mencakup perdarahan pada lokasi lain yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien secara signifikan, seperti gangguan penglihatan permanen.

Proietti et al. (2018) menunjukkan bahwa interaksi antara kontrol antikoagulasi yang buruk (TTR rendah) dan penggunaan aspirin menghasilkan peningkatan risiko perdarahan yang progresif, dengan kelompok TTR rendah plus aspirin memiliki risiko perdarahan tertinggi [10]. Schaefer et al. (2019) melaporkan bahwa peningkatan risiko perdarahan pada kelompok kombinasi berdampak pada utilisasi layanan kesehatan yang lebih tinggi, dengan kunjungan IGD terkait perdarahan (13,3% vs 9,8%;  $p = 0,001$ ) dan hospitalisasi terkait perdarahan (8,1% vs 5,2%;  $p = 0,001$ ) yang lebih sering. Hal ini mengindikasikan bahwa

perdarahan tidak hanya berdampak pada morbiditas dan mortalitas, tetapi juga meningkatkan beban sistem Kesehatan [11].

Dengan demikian, tipe perdarahan yang paling sering dilaporkan meliputi perdarahan gastrointestinal, intrakranial, dan vitreous, dengan tingkat keparahan yang bervariasi dari ringan hingga fatal. Perdarahan intrakranial memiliki konsekuensi paling serius dengan angka mortalitas tertinggi, sementara perdarahan vitreous dapat menyebabkan gangguan penglihatan permanen yang mempengaruhi kualitas hidup. Temuan ini menekankan pentingnya mempertimbangkan spektrum perdarahan yang luas dalam evaluasi risiko-manfaat terapi kombinasi.

### **Manfaat Kardiovaskular**

Berbanding terbalik dengan peningkatan risiko perdarahan, tidak ada satupun studi yang menunjukkan manfaat tambahan yang signifikan dari penambahan antiplatelet dalam mencegah kejadian tromboemboli atau infark miokard. Shah et al. (2016) dalam analisis ROCKET AF menemukan bahwa aspirin use tidak menurunkan risiko stroke atau systemic embolism (HR 1,16; 95% CI 0,98-1,37;  $p=0,094$ ) bahkan cenderung meningkat, serta tidak ada interaksi signifikan antara penggunaan aspirin dan efikasi rivaroxaban dibanding warfarin ( $p=0,95$ ). Temuan ini menunjukkan bahwa penambahan aspirin tidak memberikan keuntungan tambahan dalam pencegahan stroke, terlepas dari jenis antikoagulan yang digunakan [9].

Studi Lee et al. (2017) secara tegas menunjukkan bahwa dibandingkan warfarin tunggal, kombinasi warfarin dan aspirin justru meningkatkan risiko infark miokard pertama dengan IRR 1,22 (95% CI 1,06-1,40) dan risiko stroke dengan IRR 1,30 (95% CI 1,18-1,43). Aspirin tunggal pun menunjukkan luaran yang lebih buruk dengan risiko infark miokard meningkat 54% (IRR 1,54; 95% CI 1,40-1,68) dan risiko stroke meningkat 2 kali lipat (IRR 2,00; 95% CI 1,88-2,12). Data ini menantang asumsi lama bahwa aspirin memiliki efek kardioprotektif yang bermakna pada populasi yang sudah mendapat antikoagulan [13].

Analisis Xu et al. (2016) mengkonfirmasi bahwa penambahan SAPT tidak mengubah efikasi relatif edoxaban dibanding warfarin dalam mencegah stroke atau systemic embolic event, dengan nilai P interaksi yang tidak signifikan ( $p=0,14$  untuk high-dose edoxaban regimen [HDER],  $p=0,42$  untuk low-dose edoxaban regimen [LDER]) [21]. Watanabe et al. (2016) menggunakan pendekatan yang lebih komprehensif dengan konsep net clinical benefit dan menemukan bahwa untuk keseluruhan kohort, penambahan aspirin pada warfarin memberikan nilai net clinical benefit negatif sebesar  $-0,1\%$  per tahun (95% CI  $-0,74\%$  hingga  $0,46\%$ ) [22]. Hal ini mengindikasikan bahwa kerugian berupa perdarahan cenderung lebih besar atau setidaknya tidak sebanding dengan keuntungan pencegahan stroke, sehingga tidak ada manfaat bersih yang diperoleh dari terapi kombinasi.

Proietti et al. (2018) dalam analisis post-hoc pooled-nya menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dalam risiko stroke atau systemic embolism antar kelompok berdasarkan status aspirin dan kualitas kontrol antikoagulasi ( $p=0,162$ ) [10]. Pada populasi pasca-TAVR, Altisent et al. (2016) melaporkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dalam kejadian stroke (adjusted HR 1,25; 95% CI 0,45-3,48;  $p=0,67$ ) maupun major adverse cardiovascular events (MACE) (adjusted HR 1,33; 95% CI 0,75-2,36;  $p=0,33$ ) antara kelompok monoterapi VKA dan multiple antithrombotic therapy [17]. Schaefer et al. (2019) juga melaporkan tidak ada perbedaan signifikan dalam kejadian thrombosis pada 1 tahun antara kelompok kombinasi dan monoterapi (2,3% vs 2,7%;  $p=0,40$ ) [11]. Konsistensi temuan ini memperkuat kesimpulan bahwa terapi kombinasi tidak memberikan perlindungan tambahan terhadap kejadian kardiovaskular.

Secara keseluruhan, tidak ada bukti yang mendukung manfaat tambahan dari penambahan antiplatelet pada antikoagulan dalam pencegahan stroke, infark miokard, atau kejadian kardiovaskular mayor lainnya. Sebaliknya, beberapa studi justru menunjukkan peningkatan risiko kejadian iskemik pada kelompok kombinasi. Temuan ini menyoroti bahwa efek anti-iskemik yang diharapkan dari terapi kombinasi tidak terbukti dalam praktik klinis, bahkan pada populasi dengan risiko tinggi seperti pasca-TAVR atau mereka dengan penyakit arteri koroner stabil. Dengan demikian, indikasi penambahan antiplatelet harus dipertimbangkan secara sangat selektif dan hanya pada situasi dengan bukti yang kuat, seperti sindrom koroner akut atau stent koroner baru.

### **Faktor yang Memperberat Risiko**

Analisis lebih lanjut dari berbagai studi mengidentifikasi beberapa subkelompok pasien dan karakteristik yang memiliki kerentanan lebih tinggi terhadap efek buruk terapi kombinasi. Faktor-faktor ini

dapat dikelompokkan menjadi beberapa kategori utama yang meliputi kualitas kontrol antikoagulasi, status penyakit arteri koroner, karakteristik demografi pasien, serta jenis regimen yang digunakan.

#### a. Peran Kualitas Kontrol Antikoagulasi (TTR)

Kualitas kontrol antikoagulasi yang diukur dengan Time in Therapeutic Range (TTR) merupakan faktor kunci yang memoderasi risiko perdarahan pada terapi kombinasi. Proietti et al. (2018) dalam analisis post-hoc pooled dari studi SPORTIF III dan V menunjukkan bahwa pasien dengan TTR rendah (<65%) yang juga menggunakan aspirin memiliki risiko perdarahan tertinggi (HR 2,24; 95% CI 1,28-3,93; p=0,005), sementara pasien dengan TTR tinggi tanpa aspirin memiliki risiko terendah. Temuan ini mengindikasikan bahwa kontrol antikoagulasi yang buruk dan penggunaan aspirin secara bersamaan menciptakan efek sinergis dalam meningkatkan risiko perdarahan [10].

Hal ini sejalan dengan temuan Boyce et al. (2018) yang melaporkan bahwa aspirin secara signifikan menurunkan TTR pada pengguna warfarin (80,4% vs 82,0%; p=0,008), yang secara tidak langsung berkontribusi pada peningkatan risiko perdarahan melalui kontrol antikoagulasi yang memburuk. Studi ini juga menemukan bahwa penurunan TTR ini disertai dengan peningkatan perdarahan minor pada kelompok pengguna aspirin. Dengan demikian, optimalisasi TTR menjadi prasyarat penting sebelum mempertimbangkan penambahan antiplatelet pada pasien yang sudah mendapat antikoagulan [16].

#### b. Interaksi dengan Status Penyakit Arteri Koroner (CAD)

Shah et al. (2016) dalam analisis ROCKET AF menemukan interaksi signifikan antara penggunaan aspirin dan status penyakit arteri koroner (*Coronary Artery Disease* [CAD]) terhadap risiko kematian. Peningkatan risiko kematian akibat aspirin hanya signifikan pada pasien tanpa CAD (HR 1,42; 95% CI 1,23-1,64), sementara pada pasien dengan CAD risikonya netral (HR 1,03; 95% CI 0,85-1,25). Temuan ini sangat penting secara klinis karena menunjukkan bahwa pasien tanpa indikasi jelas untuk aspirin justru paling dirugikan oleh terapi kombinasi [9].

Interpretasi dari temuan ini adalah bahwa pasien dengan CAD mungkin mendapatkan manfaat perlindungan koroner dari aspirin yang dapat mengimbangi sebagian peningkatan risiko perdarahan, sementara pasien tanpa CAD tidak mendapatkan manfaat kompensasi tersebut. Implikasinya, pemberian aspirin pada pasien tanpa penyakit aterosklerotik yang nyata harus dihindari karena risiko yang ditimbulkan tidak diimbangi dengan manfaat yang berarti. Hal ini menekankan pentingnya evaluasi indikasi yang tepat sebelum menambahkan antiplatelet pada regimen antikoagulan.

#### c. Faktor Demografi: Usia Lanjut dan Jenis Kelamin Perempuan

Faktor usia lanjut secara konsisten diidentifikasi sebagai prediktor penting peningkatan risiko pada terapi kombinasi. Watanabe et al. (2016) mencatat bahwa pasien yang mendapat kombinasi warfarin dan aspirin cenderung lebih tua dibandingkan kelompok monoterapi (71,7 tahun vs 69,5 tahun, p<0,001) [22]. Kim et al. (2019) memberikan bukti lebih spesifik dengan menemukan bahwa peningkatan risiko perdarahan vitreous akibat kombinasi warfarin dan antiplatelet hanya signifikan pada pasien berusia 65 tahun atau lebih, sementara pada pasien yang lebih muda risikonya tidak meningkat secara bermakna [12].

Jenis kelamin perempuan juga menunjukkan kerentanan lebih tinggi terhadap efek buruk terapi kombinasi. Studi Lee et al. (2017) melaporkan dalam analisis subgroup bahwa kombinasi warfarin dan aspirin meningkatkan risiko infark miokard secara signifikan pada perempuan, sementara pada laki-laki tidak signifikan. Perbedaan ini mungkin terkait dengan variasi farmakokinetik dan farmakodinamik obat antar jenis kelamin, termasuk perbedaan berat badan, distribusi lemak tubuh, dan metabolisme obat yang perlu dieksplorasi lebih lanjut dalam penelitian mendatang [13].

#### d. Jenis Regimen: Aspirin vs P2Y12 Inhibitor dan Triple Therapy

Jenis agen antiplatelet yang digunakan dalam regimen kombinasi juga mempengaruhi profil risiko perdarahan. Altisent et al. (2016) menemukan bahwa dalam kelompok double therapy pada populasi pasca-TAVR, pasien yang menerima warfarin plus aspirin memiliki risiko perdarahan lebih tinggi dibandingkan yang menerima warfarin plus clopidogrel (adjusted HR 2,86; 95% CI 1,58-5,18; p=0,0004). Temuan ini mengindikasikan bahwa aspirin mungkin menjadi komponen utama yang meningkatkan risiko perdarahan dalam regimen kombinasi [12].



Hal ini diperkuat oleh temuan Kim et al. (2019) bahwa dual therapy warfarin dan P2Y12 inhibitor tanpa aspirin tidak meningkatkan risiko perdarahan vitreous secara signifikan, berbeda dengan regimen yang mengandung aspirin. Temuan ini menunjukkan bahwa jika kombinasi dengan antiplatelet memang diperlukan karena indikasi yang kuat (misalnya stent koroner baru), pemilihan P2Y12 inhibitor sebagai agen tunggal mungkin merupakan pilihan yang lebih aman dibandingkan aspirin [12].

Sementara itu, Gulati et al. (2018) mengidentifikasi bahwa regimen triple therapy (warfarin, aspirin, dan clopidogrel) memiliki profil risiko terburuk dengan peningkatan risiko perdarahan intrakranial tertinggi (HR 4,38; 95% CI 2,71-7,09) dan risiko fatal outcome tertinggi (HR 2,89; 95% CI 1,49-5,60) [18]. Schaefer et al. (2019) memberikan perspektif kuantitatif dengan menghitung bahwa number needed to harm untuk perdarahan mayor hanya 36 pasien dan untuk hospitalisasi akibat perdarahan hanya 29 pasien, yang berarti untuk setiap 36 pasien yang mendapat terapi kombinasi tanpa indikasi jelas, satu pasien akan mengalami perdarahan mayor yang dapat dicegah [11].

Secara keseluruhan, faktor-faktor yang memperberat risiko perdarahan pada terapi kombinasi meliputi kualitas kontrol antikoagulasi yang buruk (TTR <65%), tidak adanya penyakit arteri koroner (sehingga tidak ada indikasi jelas untuk aspirin), usia lanjut ( $\geq 65$  tahun), jenis kelamin perempuan, serta penggunaan aspirin dibandingkan P2Y12 inhibitor dalam regimen kombinasi. Kombinasi tiga obat (triple therapy) memiliki profil risiko terburuk dengan dampak klinis yang substansial. Identifikasi faktor-faktor ini penting untuk stratifikasi risiko pasien dan pengambilan keputusan klinis yang lebih tepat, dengan tujuan meminimalkan kerugian dan memaksimalkan manfaat terapi. Pendekatan personalisasi berdasarkan faktor-faktor risiko ini dapat membantu klinisi dalam menyeimbangkan risiko perdarahan dan manfaat perlindungan kardiovaskular pada pasien yang membutuhkan terapi antikoagulan.

### **Implikasi Terhadap Pedoman dan Praktik Klinis**

Temuan dari berbagai studi yang dianalisis dalam review ini secara kuat mendukung rekomendasi yang tertuang dalam pedoman praktik klinis terkini, seperti dari European Society of Cardiology (ESC) dan American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). Pedoman ESC 2020 untuk manajemen fibrilasi atrium, misalnya, secara tegas merekomendasikan untuk membatasi penggunaan terapi antikoagulan oral ganda (double antithrombotic therapy) yang terdiri dari antikoagulan oral (seperti warfarin) ditambah satu agen antiplatelet tunggal (seperti aspirin) hanya pada situasi dengan indikasi yang sangat spesifik. Indikasi tersebut terutama adalah pada pasien dengan fibrilasi atrium yang menjalani intervensi koroner perkutan (PCI) dengan pemasangan stent, di mana kombinasi diperlukan untuk mencegah trombosis stent. Pedoman yang sama juga merekomendasikan durasi terapi kombinasi sesingkat mungkin, umumnya selama 1 hingga 6 bulan pasca-PCI, tergantung pada risiko perdarahan dan iskemia pasien, untuk kemudian beralih ke monoterapi antikoagulan [19].

Konsistensi antara temuan review ini dan rekomendasi pedoman menggarisbawahi beberapa poin krusial untuk praktik klinis. Pertama, studi oleh Schaefer et al. [11] dan Turan et al. [14] menyoroti adanya fenomena "inappropriate use" atau penggunaan tanpa indikasi yang jelas, terutama pada pasien fibrilasi atrium tanpa penyakit arteri koroner atau riwayat PCI. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun bukti dan pedoman sudah ada, implementasinya di lapangan masih belum optimal. Kedua, temuan bahwa kombinasi meningkatkan risiko perdarahan tanpa manfaat proteksi trombotik tambahan [9, 10, 13] memperkuat rekomendasi pedoman untuk menghindari penggunaan aspirin secara rutin pada pasien yang sudah stabil dengan warfarin.

Implikasi langsung dari temuan ini adalah pentingnya penerapan prinsip "periodic re-assessment" atau evaluasi berkala terhadap kebutuhan aspirin pada setiap pasien yang menerima terapi warfarin jangka panjang. Tenaga kesehatan, terutama dokter dan apoteker, perlu secara proaktif meninjau ulang indikasi awal penambahan aspirin setiap kali pasien melakukan kontrol rutin atau mengalami perubahan kondisi klinis. Evaluasi ini harus mempertimbangkan keseimbangan antara manfaat perlindungan terhadap kejadian trombotik (misalnya, pada pasien dengan stent koroner yang baru dipasang) dengan risiko perdarahan yang signifikan. Jika indikasi kuat untuk penggunaan aspirin sudah tidak ada lagi (misalnya, periode kritis pasca-PCI telah terlewati), maka penghentian aspirin harus sangat dipertimbangkan untuk mengembalikan pasien ke terapi warfarin tunggal yang lebih aman, sesuai dengan rekomendasi pedoman [20]. Pendekatan ini tidak hanya akan mengurangi angka kejadian perdarahan yang tidak perlu, tetapi juga meningkatkan kualitas hidup dan keselamatan pasien secara keseluruhan.

## Keterbatasan

Penelitian yang digunakan dalam kajian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, sebagian besar studi bersifat retrospektif dan menggunakan data dari populasi dengan karakteristik yang beragam, sehingga hasilnya mungkin tidak sepenuhnya mencerminkan kondisi populasi lokal. Beberapa studi juga tidak melaporkan secara rinci dosis aspirin, nilai INR, atau durasi penggunaan kombinasi terapi. Selain itu, keterbatasan dalam waktu tindak lanjut serta potensi bias seleksi dapat memengaruhi validitas hasil yang diperoleh.

Kedua, terdapat heterogenitas studi yang cukup tinggi. Studi yang disertakan sangat beragam dalam desain (*RCT post-hoc, kohort, cross-sectional*), populasi (AF, pasca-TAVR, hemodialisis), dan definisi outcome perdarahan. Hal ini menyulitkan untuk melakukan meta-analisis kuantitatif dan membuat generalisasi harus dilakukan dengan hati-hati.

Ketiga, Studi-studi observasional dalam review ini meskipun telah menggunakan analisis statistik canggih (*propensity score*), masih memiliki residual confounding yang tidak terukur. Faktor-faktor seperti kepatuhan pasien dalam minum obat, variasi diet yang memengaruhi INR, atau faktor genetik yang memengaruhi metabolisme warfarin dan aspirin tidak selalu dapat dikendalikan sepenuhnya dalam desain studi observasional, sehingga dapat memengaruhi estimasi risiko yang diperoleh [15].

## Saran

Penggunaan kombinasi warfarin dan aspirin sebaiknya dibatasi hanya pada pasien dengan indikasi klinis yang jelas, seperti pasca-PCI atau pasien dengan katup jantung mekanik. Pemantauan INR secara rutin diperlukan untuk menjaga kestabilan efek antikoagulan dan mencegah komplikasi perdarahan. Evaluasi terapi secara individual dan koordinasi antara tenaga kesehatan sangat penting untuk mencegah penggunaan obat yang berlebihan, terutama dengan melakukan evaluasi berkala terhadap kebutuhan aspirin pada pasien yang sudah menggunakan warfarin jangka panjang.

Untuk penelitian lanjutan, diperlukan desain penelitian yang lebih kuat seperti *randomized controlled trial (RCT)* prospektif yang secara khusus membandingkan keamanan dan efektivitas kombinasi warfarin-aspirin versus monoterapi warfarin pada populasi Asia, mengingat masih terbatasnya bukti pada populasi ini dan adanya potensi perbedaan respons farmakogenetik. Alternatifnya, studi kohort prospektif dengan pemantauan INR yang ketat dan pencatatan outcome perdarahan secara terstandar juga sangat dibutuhkan untuk mendapatkan gambaran risiko yang lebih akurat, terutama pada populasi khusus seperti pasien dengan katup jantung mekanik atau mereka yang menjalani hemodialisis [15]. Penelitian dengan desain prospektif dan populasi yang lebih luas di Indonesia juga perlu dilakukan untuk mendapatkan data lokal mengenai risiko dan efektivitas terapi kombinasi ini.

## Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi warfarin dan aspirin pada pasien penyakit kardiovaskular memberikan peningkatan risiko perdarahan yang signifikan dibandingkan monoterapi warfarin, meskipun memiliki potensi efek antitrombotik sinergis. Kombinasi ini paling sering diberikan pada pasien fibrilasi atrium, penyakit arteri koroner, atau pasca-PCI, yang umumnya berusia lanjut dan memiliki komorbiditas seperti hipertensi atau gangguan fungsi ginjal. Insidensi perdarahan mayor maupun minor terbukti lebih tinggi, dengan perdarahan gastrointestinal sebagai kejadian tersering, diikuti perdarahan intrakranial dan perdarahan minor. Risiko tersebut dipengaruhi oleh faktor seperti usia tua, kontrol INR yang tidak stabil, riwayat perdarahan, penurunan fungsi ginjal, serta penggunaan obat yang memengaruhi hemostasis. Secara klinis, pasien yang mengalami perdarahan menunjukkan kebutuhan perawatan lebih lama, transfusi, dan peningkatan mortalitas, sementara tidak ditemukan bukti kuat bahwa kombinasi warfarin-aspirin memberikan manfaat tambahan terhadap penurunan kejadian stroke atau infark miokard.

## Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan bahwa penelitian ini dilakukan secara independen dan bersifat objektif. Tidak ada kepentingan pribadi, profesional, maupun finansial yang dapat memengaruhi jalannya penelitian, hasil, atau interpretasi data yang dilaporkan dalam artikel ini.

## Referensi

- [1] World Health Organization, "Cardiovascular diseases (CVDs)," World Health Organization.
- [2] G. A. Mensah, V. Fuster, C. J. L. Murray, G. A. Roth, and Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators, "Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 82, no. 25, pp. 2350–2473, 2023, doi: 10.1016/j.jacc.2023.11.007.Global.
- [3] D. J. Kumbhani *et al.*, "2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 77, no. 5, pp. 629–658, 2021, doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.011.
- [4] K. Sridharan and G. Sivaramakrishnan, "Hemorrhage risk associated with triple antithrombotic therapy : a focused real-world pharmacovigilance disproportional analysis study," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 25, no. 180, pp. 1–11, 2025, doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04510-4>.
- [5] K. C. Koskinas *et al.*, "Duration of Triple Antithrombotic Therapy and Outcomes Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention," *JACC Cardiovasc. Interv.*, vol. 9, no. 14, pp. 1473–1483, 2016, doi: 10.1016/j.jcin.2016.04.027.
- [6] ESC, "Worse outcomes with aspirin in high-risk chronic coronary syndrome patients who require long-term anticoagulation," European Society of Cardiology. [Online]. Available: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Worse-outcomes-with-aspirin-in-high-risk-chronic-coronary-syndrome-patients-who-require-long-term-anticoagulation>
- [7] Z. Nurhafidah, I. L. Hilmi, and H. Sudarjat, "Analysis of the Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor (PPI) Use in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)," *Heal. Tadulako J. (Jurnal Kesehat. Tadulako)*, vol. 11, no. 2, pp. 324–335, 2025.
- [8] M. Afriliana and E. Yuniarti, "Analisis Bibliometrik Respon Imun Pada Penyakit Leukemia Melalui Aplikasi Vosviewer," *J. Pendidik. Tambusai*, vol. 8, no. 02, pp. 17248–177256, 2024.
- [9] R. Shah *et al.*, "Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Findings from the ROCKET AF trial," *Am. Heart J.*, vol. 179, pp. 77–86, 2016, doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.019.
- [10] M. Proietti and G. Y. H. Lip, "Impact of quality of anticoagulation control on outcomes in patients with atrial fibrillation taking aspirin : An analysis from the SPORTIF trials ☆," *Int. J. Cardiol.*, vol. 252, pp. 96–100, 2018, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.091.
- [11] J. K. Schaefer *et al.*, "Association of Adding Aspirin to Warfarin Therapy Without an Apparent Indication With Bleeding and Other Adverse Events," *JAMA Intern. Med.*, vol. 179, no. 4, pp. 533–541, 2019, doi: 10.1001/jamainternmed.2018.7816.
- [12] K. E. Kim, P. Yang, E. Jang, S. Kim, and B. Joung, "Antithrombotic Medication and the Risk of Vitreous Hemorrhage in Atrial Fibrillation : Korean National Health Insurance Service National Cohort," *Yonsei Med. J.*, vol. 60, no. 1, pp. 65–72, 2019.
- [13] C. J.-Y. Lee *et al.*, "Antithrombotic Therapy and First Myocardial Infarction in Patients With Atrial Fibrillation," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 69, no. 24, pp. 2901–2909, 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.033.
- [14] B. Turan, H. Demir, A. Mutlu, T. Daşlı, A. Erkol, and İ. Erden, "Inappropriate combination of warfarin and aspirin," *Anatol J Cardiol*, vol. 16, pp. 189–196, 2016, doi: 10.5152/akd.2015.6050.
- [15] Z. M. Dimitrijevic, B. P. Mitic, D. D. Tasic, T. Vrecic, K. Paunovic, and S. Salinger, "Bleeding and Thrombotic Events in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation on Anticoagulation and Antiplatelet Therapy : A 24-Month Cohort Study," *Medicina (B. Aires).*, vol. 60, no. 1760, pp. 1–11, 2024, doi: <https://doi.org/10.3390/medicina60111760>.
- [16] M. L. Boyce, A. Zayac, A. Davis, T. Badrick, Sh. Anoopkumar-Dukie, and N. Bernaitis, "Impact of Aspirin on Warfarin Control as Measured by Time in Therapeutic Range," *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 123, no. 4, pp. 504–508, 2018, doi: 10.1111/bcpt.13037.
- [17] O. A. J. Altisent *et al.*, "Warfarin and Antiplatelet Therapy Versus Warfarin Alone for Treating Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement," *JACC Cardiovasc. Interv.*, vol. 9, no. 16, pp. 1706–1717, 2016, doi: 10.1016/j.jcin.2016.06.025.
- [18] S. Gulati *et al.*, "Risk of intracranial hemorrhage (RICH) in users of oral antithrombotic drugs : Nationwide pharmacoepidemiological study," *PLoS*, vol. 13, no. 8, pp. 1–15, 2018, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202575> August.
- [19] G. Hindricks *et al.*, "2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation

developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)," *European Heart Journal*, vol. 42, no. 5, pp. 373–498, Feb. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

- [20] A. S. Dewi, Z. Zulkarnain, dan E. N. Sholikhah, "Evaluation of Warfarin Use in Patients with Atrial Fibrillation at a Tertiary Hospital in Indonesia," *Indonesian Journal of Pharmacy*, vol. 32, no. 4, pp. 508-516, Des. 2021, doi: 10.22146/ijp.1562.
- [21] Xu H, Ruff CT, Giugliano RP, Murphy SA, Nordio F, Patel I, et al. Concomitant use of single antiplatelet therapy with edoxaban or warfarin in patients with atrial fibrillation: analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc*. 2016 Feb 23;5(2):e002587. doi:10.1161/JAHA.115.002587.
- [22] Watanabe E, Yamamoto M, Kodama I, Inoue H, Atarashi H, Okumura K, et al. Net clinical benefit of adding aspirin to warfarin in patients with atrial fibrillation: insights from the J-RHYTHM Registry. *Int J Cardiol*. 2016 Mar 19;212:311–7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.008.