

Intoksikasi *Superwarfarin* dengan Ensefalopati Toksik dan Gagal Ginjal Akut pada Anak : sebuah laporan kasus

Diajeng Aesyia Mutiara F¹, Linda Silvana Sari*

¹ Faculty of Medicine Mataram University, Mataram, Indonesia.

² Departement of Pediatric, West Nusa Tenggara General Hospital Mataram, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v12i3.4529>

Article Info

Received : 5 September 2023

Revised : 10 Oktober 2023

Accepted : 10 Oktober 2023

Abstract: Intoksikasi zat kimia merupakan suatu keadaan yang terjadi akibat paparan tubuh manusia terhadap zat berbahaya yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan hingga kematian. Superwarfarin merupakan salah satu antikoagulan oral warfarin yang sering digunakan sebagai penyalahgunaan zat sebagai rodentisida. Wanita berusia 17 tahun mengeluhkan muntah, lemas, kejang hingga penurunan kesadaran setelah meminum insektisida sebanyak 150 cc. Pasien mengalami *Decrease of Consciousness* (DOC) oleh karena intoksikasi Superwarfarin yang disertai *Multiple Organ Failure* seperti *Acute Kidney Injury* (AKI) dan Ensefalopati toksik. Tatalaksana keracunan superwarfarin dipengaruhi dari pentingnya untuk mengidentifikasi secara cepat dan tepat dari gejala yang timbul.

Keywords: Intoksikasi superwarfarin, racun tikus, anak

Citation

Mutiara, D.A., Sari, L.S. (2023). Intoksikasi Superwarfarin dengan Ensefalopati Toksik dan Gagal Ginjal Akut pada Anak: sebuah laporan kasus. *Jurnal Kedokteran Unram*. Vol 12 (3) (294-297). DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v12i3.4529>

Pendahuluan

Intoksikasi zat kimia adalah suatu keadaan yang terjadi akibat paparan tubuh manusia terhadap zat-zat berbahaya yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan dan bahkan kematian. Salah satu jenis zat yang dapat menyebabkan intoksikasi adalah superwarfarin, yaitu varian kuat dari antikoagulan oral warfarin. Warfarin sendiri digunakan secara luas dalam pengobatan untuk mencegah pembekuan darah berlebihan dengan menghambat sintesis vitamin K-dependen faktor pembekuan darah. Namun, superwarfarin memiliki efek jangka panjang yang lebih kuat dan tahan lama daripada warfarin standar, sehingga penggunaannya harus sangat hati-hati dan terkontrol. (Kodali *et al.*, 2019)

Kasus intoksikasi superwarfarin masih relatif jarang dilaporkan, dan mayoritas laporan kasus yang ada berasal dari wilayah tertentu. Intoksikasi superwarfarin dapat terjadi akibat penggunaan yang salah atau penyalahgunaan zat ini, yang dapat mengakibatkan dampak kesehatan serius. Pasien yang mengalami intoksikasi superwarfarin dapat mengalami perdarahan berat yang sulit dikendalikan, serta masalah kesehatan lainnya yang berkaitan dengan fungsi pembekuan darah yang terganggu (Card *et al.*, 2014)

Superwarfarin adalah rodentisida antikoagulan antagonis vitamin K yang bekerja lama yang berasal dari warfarin, pada gilirannya, antikoagulan sintetik yang dikembangkan dari dikumarol. Dibandingkan dengan warfarin, superwarfarin memiliki waktu paruh yang sangat panjang dan jauh lebih kuat dalam

kemampuannya menginduksi koagulopati. Paparan superwarfarin bisa terbuka atau terselubung. Pasien dapat hadir dengan riwayat pajanan tanpa gejala, beberapa dapat hadir dengan gejala perdarahan tanpa riwayat pajanan yang jelas. Kematian telah dilaporkan. Morbiditas dan mortalitas yang signifikan dari superwarfarin dapat dikontraskan dengan sifat keracunan superwarfarin yang sangat dapat diobati dengan penggantian faktor dan terapi vitamin K, yang tersedia di sebagian besar dunia. (Jia et al., 2021; Wang et al., 2017)

Kasus

Seorang wanita berusia 17 tahun datang dibawa ke Instalasi Gawat Darurat (IGD), dengan keluhan penurunan kesadaran. Penurunan kesadaran kurang lebih 1 jam setelah meminum racun insektisida sebanyak 150 cc. Sebelum penurunan kesadaran pasien mengeluhkan mual dan muntah disertai dengan peningkatan cairan melalui mulut. Muntah dikatakan terus menerus, berisi makanan dan minuman dan berbau obat. Setelah muntah pasien merasa lemas sehingga dibawa kerumah sakit. Saat dalam perjalanan ke rumah sakit pasien kejang sebanyak 5 kali, badan dan kaki terlihat menghentak- hentak, saat kejang pasien tidak di ertai dengan demam, kejang berhenti setelah diberikan obat kejang melalui infus, setelah kejang berhenti pasien tertidur.

Pada pemeriksaan fisis, didapatkan keadaan umum pasien lemah E2V2M5 dengan tanda vital, tekanan darah 108/60 mmHg, nadi 110 x/menit, laju respirasi 22x/menit, temperature 36.5 C dan saturasi oksigen 98% dengan terpasang oksigen menggunakan NRBM 15 liter per menit dengan pupil midriasis 6mm/6mm.

Tatalaksana awal yang diberikan adalah kejang diazepam iv untuk menghentikan kejang, bilas lambung menggunakan NaCl 0.9% per NGT, loading Ringer Lactat 1000 ml, Ondansentron 8 mg, Omeprazole 10 mg, Vitamin K 1 ampul, Diazepam 10 mg dan Fenitoin 10 ampul.

Setelah 3 jam dilakukan observasi kesadaran paska diberikan diazepam, kesadaran pasien tidak kunjung membaik dan bahkan menurun dengan *Glasgow Coma Scale* (GCS) E1V1M3, Pasien juga terlihat sesak dengan usaha napas yang meningkat sehingga diputuskan untuk melakukan intubasi pada pasien.

Saat di rawat di ruang intensive care, pasien mengalami kejang kembali disertai dengan kesadaran yang tidak membaik. Disertai dengan gagal ginjal akut fase failure (Ureum 38 mg/dL, Kreatinin 2.1 mg/dL, BUN 17,76), peningkatan fungsi hati (SGOT 153 U/I, SGPT 36 U/I, Albumin 4.0 mg/dL) dan peningkatan marker inflamasi (CRP kuantitatif 54 mg/L), pemanjangan PT dan APTT, dan didapatkan bradikardia disertai dengan pemanjangan segmen QT

pada EKG. Hasil ct scan kepala, foto thoraks dalam batas normal.

Sehingga diambil kesimpulan bahwa saat ini pasien mengalami *Multiple Organ Failure* seperti *Acute Kidney Injury* (AKI), ensefalopati Toksik, kardiomiopati dan peningkatan fungsi hepar. Dilakukan *Continuous Renal Replacement Therapy* (CRRT) untuk mengatasi gagal ginjal akut, pemberian norepinefrin 0.2 mcg, vasopressin 0.04 uL/jam, kabimidine deksmedetomidin 0.5 mcg/menit, epinefrin 0.2 mcg/kgBB/menit, propofol 3 cc / jam, midazolam 50cc/jam, fentanyl 250 mcg/24 jam meropenem 3 x 2 gr, vitamin K/8 jam, N(2)-L-Alanyl-L-Glutamine, Amikasin, Curcuma 3 x 1, Secretin serum 2 ampul/12 jam, Combivent nebu inhalasi/ 8 jam.

Setelah 1x dilakukan CRRT, fungsi ginjal pasien membaik, kesadaran juga berangsur membaik. Setelah 1 minggu menjalani perawatan, fungsi jantung dan hepar juga mulai membaik hingga pasien dapat pulang dan beraktivitas seperti biasa.

Diskusi dan Kesimpulan

Terdapat beberapa jenis bahan aktif yang berbeda pada racun tikus seperti thallium, metal phosphides, cholecalciferol, dan superwarfarin. Bahan aktif pada racun tikus yang digunakan oleh pasien, berdasarkan jenis racun tikus yang digunakan adalah superwarfarin berupa bromadiolone. Bromadiolone merupakan antikoagulan generasi kedua yang sering digunakan pada racun tikus. Mekanisme kerja utama bromadiolone adalah menghambat sintesis vitamin k sebagai enzim vitamin k epoxide reductase yang dihambat bersama dengan faktor pembekuan seperti faktor II, VII, IX, dan X. Eliminasi bahan ini sangat lambat dari tubuh karena kelarutan lipid yang tinggi. Laporan menunjukkan bahwa superwarfarin 100 kali lebih efektif daripada warfarin. Waktu paruh yang panjang ini, hati mendetoksifikasi secara perlahan karena sifat warfarin yang lipofilik. Keracunan bromadiolone memiliki manifestasi klinis yang dapat meliputi perdarahan jaringan dan organ seperti mukosa kulit, saluran pencernaan dan hematuria serta hematemesis. Gejala lain yang dapat terjadi adalah batuk, muntah, pucat, memar, nyeri serta kejang. Pemeriksaan Laboratorium menunjukkan PT dan APTT yang memanjang. Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa superwarfarin dapat menyebabkan lesi pada system saraf pusat karena kekurangan vitamin K dapat menurunkan aktivitas glutamin karboksilase yang mengakibatkan berkurangnya sintesis sulfatide, struktur penting dalam selubung medula sehingga efek yang dimiliki oleh senyawa ini dapat dibalikkan dengan pengobatan

vitamin K. Transfusi plasma dapat dilakukan untuk memasok faktor pembekuan, indeks PT dan APTT. Menurut sejumlah penelitian yang terbatas, superwarfarin, seperti brodifacoum dan bromadiolon, dapat berdifusi melalui sawar darah-otak karena sifat lipofiliknya dan selanjutnya menginduksi peradangan saraf dan neuropatologi selain perdarahan intrakranial. Analisis proteomik menunjukkan bahwa superwarfarin dapat mengubah beberapa jalur fungsional yang melibatkan fungsi mitokondria, penanganan RNA, dan metabolisme sel dalam astrosit dan mikroglia. Mekanisme potensial mungkin adalah disfungsi protein yang bergantung pada vitamin K di otak, seperti γ -glutamyl carboxylase (GGC) dan *growth arrest-specific 6* (GAS6), yang disebabkan oleh superwarfarin. Konsumsi vitamin K dapat mengurangi aktivasi GGC yang mengarah pada pengurangan sintesis sulfatida dan penghancuran selubung mielin. Berkurangnya fungsi GAS6 dapat secara langsung menyebabkan aktivasi inflamasi pada sel glial (Kong *et al.*, 2021).

Hal ini didukung oleh Quan Li *et al* pada tahun 2021 yang menyatakan bahwa defisiensi vitamin K dapat menurunkan karboksilasi protein di otak, menyebabkan berkurangnya sintesis sulfatida; sintesis sulfatida sangat penting untuk pembentukan selubung mielin yang tepat. Pemberian warfarin telah terbukti menyebabkan penurunan tingkat sintesis sulfat pada setidaknya 40% otak hewan pengerat. Efek bromadiolon pada siklus vitamin K mungkin merupakan salah satu mekanisme patofisiologis yang mendasari ensefalopati toksik. Superwarfarin telah diketahui memiliki efek sitotoksik vitamin K-independen. Sebuah penelitian pada hewan baru-baru ini menunjukkan bahwa superwarfarin memiliki tindakan toksik langsung pada sel saraf primer di SSP dengan mengaktifkan peradangan glial, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan saraf. Aktivasi glial dapat memulai respons kaskade inflamasi dan merangsang pelepasan glutamat, memblokir reuptake glutamat dan kemudian meningkatkan glutamat ekstraseluler. Peningkatan glutamat ekstraseluler memiliki efek eksitotoksik pada aquaporin (AQPs) dan pompa natrium-kalium, yang mendorong masuknya molekul air ke dalam astrosit dan neuron dan akhirnya menyebabkan edema sitotoksik. (D'Silva, 2019; Li *et al.*, 2021; Safdar *et al.*, 2021; Sawale *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2017)

Pada kasus ini, pasien tidak menunjukkan gejala perdarahan pada jaringan organ tubuh seperti saluran pencernaan dan saluran kemih ataupun mukosa kulit namun mengalami gejala penurunan kesadaran disertai muntah dan kejang atas hal tersebut pasien mengalami *Toxic Encephalopathy* sehingga pasien perlu dilakukan

pemeriksaan MRI untuk menelusuri lesi pada system saraf pusat. Pasien mengalami ensefalopati toksik dengan intoksikasi bromadiolon pernah dipaparkan oleh Quan Li *et al* pada tahun 2021, kasus tersebut memiliki kondisi klinis atipikal seperti penurunan kesadaran, tidak jelas berbicara (*alalia*), cara jalan yang tidak seimbang juga. Benzodiazepine digunakan untuk menatalaksana kejang dan gelisah pada pasien

Hubungan antara perdarahan dan peningkatan indeks koagulasi dengan paparan superwarfarin telah didokumentasikan dengan baik. Kasus ini melaporkan kejadian langka ensefalopati toksik akut reversibel yang diinduksi bromadiolon. Pada pasien ini pemeriksaan laboratorium didapatkan PT dan APTT memanjang penemuan laboratorium ini sesuai dengan cara kerja bromadiolon yaitu menghambat sintesis vitamin k sebagai enzim vitamin k *epoxide reductase* yang dihambat bersama dengan faktor pembekuan seperti faktor II, VII, IX, dan X. Tatalaksana pada pasien suplementasi vitamin K untuk mengoreksi koagulopati serta neuropatologi. Hemofiltrasi intermiten dapat menghilangkan bromadiolon untuk menghindari akumulasi serius pada sistem saraf pusat. Dalam kasus kami, gejala sistem saraf pusat dan koagulopati membaik setelah pengobatan vitamin K1 (phytonadione) serta diberikan N(2)-L-alanyl-L-glutamine sebagai nutrisi saraf pusat yang terkena dampak toksisitas (Jia *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2017).

Pasien juga diberikan beberapa terapi tambahan yang digunakan untuk mengatasi gejala tambahan seperti penggunaan vasopressin dan norepinephrine sebagai tatalaksana syok yang terjadi pada pasien. KCL untuk koreksi Kalium, Curcuma sebagai hepatoprotektor, penggunaan *Continuous Renal Replacement Therapy* (CRRT) sebagai tatalaksana AKI pada pasien, serta obat-obatan anestesi untuk mengurangi gelisah pada pasien.

Terapi pengganti vitamin K adalah pengobatan yang efektif sehingga penting bagi dokter dan spesialis saraf untuk mengenali gejala toksisitas bromadiolon yang berpotensi fatal sehingga dapat dilakukan pengobatan dini untuk mencegah kerusakan permanen. Studi lebih lanjut diperlukan untuk memperdalam pemahaman tentang patogenesis ensefalopati akut yang diinduksi bromadiolon

Keberhasilan terapi tatalaksana keracunan superwarfarin dipengaruhi dari pentingnya untuk mengidentifikasi secara cepat dan tepat dari gejala yang timbul.

Referensi

Card, D. J., Francis, S., Deuchande, K., & Harrington, D.

- J. (2014). Superwarfarin poisoning and its management. *Case Reports*, 2014(oct13 1), bcr2014206360-bcr2014206360.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206360>
- D'Silva, C. (2019). Rodenticide Poisoning. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 23(S4), 0-0.
<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23318>
- Jia, L., Jia, R., & Zhang, H.-L. (2021). Convulsive status epilepticus as the initial presentation of superwarfarin poisoning: a case report. *Annals of Palliative Medicine*, 10(6), 7008-7012.
<https://doi.org/10.21037/apm-20-1506>
- Kodali, S., Rajendran, T., Richard, I. N., Boyapati, L., Wong, E. C. C., & Avezbakiyev, B. (2019). Superwarfarin Exposure: An Important Uncommon Cause of Painless Bleeding. *Journal of Hematology*, 8(4), 155-159.
<https://doi.org/10.14740/jh538>
- Kong, Z., Mo, Y., Zhang, Z., & Jiang, J. (2021). Neurocognitive improvement after angioplasty in patients with chronic middle cerebral artery stenosis and cerebral ischemia. *Annals of Palliative Medicine*, 10(2), 1642-1649.
<https://doi.org/10.21037/apm-20-15>
- Li, Q., Yu, W., Qu, Y., Wang, J.-Q., Mao, N., & Kang, H. (2021). Acute toxic encephalopathy following bromadiolone intoxication: a case report. *BMC Neurology*, 21(1), 8.
<https://doi.org/10.1186/s12883-020-02034-2>
- Safdar, M., Afzal, K. I., Smith, Z., Ali, F., Zarif, P., & Baig, Z. F. (2021). Suicide by poisoning in Pakistan: review of regional trends, toxicity and management of commonly used agents in the past three decades. *BJPsych Open*, 7(4), e114.
<https://doi.org/10.1192/bjo.2021.923>
- Sawale, S., Sajjad, S., & Bawankule, S. (2022). A Case Report of Bromadiolone Poisoning Presenting with Mild Symptoms. 10(10), 159-161.
- Wang, M., Yang, Y., Hou, Y., Ma, W., Jia, R., & Chen, J. (2017). Effects of bromadiolone poisoning on the central nervous system. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 13, 2297-2300.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S142375>