



**PENGARUH PEMBERIAN HEPARIN INTRAVENA SEBAGAI
PROFILAKSIS *DEEP VEIN THROMBOSIS* TERHADAP
PPT DAN PTTK**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti seminar hasil Karya Tulis Ilmiah
mahasiswa program strata-1 kedokteran umum**

**ANGGA RISKIAWAN
G2A008020**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

2012

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**PENGARUH PEMBERIAN HEPARIN INTRAVENA SEBAGAI
PROFILAKSIS *DEEP VEIN THROMBOSIS* TERHADAP
PPT DAN PTTK**

Disusun oleh:

**ANGGA RISKIAWAN
G2A008020**

Telah disetujui

Semarang, _____

Pembimbing

DR. dr. Moh Sofyan Harahap, SpAn-KNA
19640906 199509 1001

Ketua Penguji

Penguji

DR. dr. Winarto, DMM, Sp.MK, Sp.M(K)
19490617 197802 1001

dr. Heru Dwi Jatmiko, SpAn-KAKV-KAP
19620718 198911 1002

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan ini,

Nama : Angga Riskiawan

NIM : G2A008020

Alamat : Jl. Singa Tengah Dalam Buntu no.10, Semarang

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas kedokteran
UNDIP Semarang.

Dengan ini menyatakan bahwa,

- (a) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing.
- (b) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- (c) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan.

Semarang, 26 Juli 2012

Yang membuat pernyataan,

Angga Riskiawan

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas rahmat dan karuniaNya, laporan akhir hasil penelitian karya tulis ilmiah ini dapat selesai. Penelitian ini digunakan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
3. DR. dr. Moh Sofyan Harahap SpAn-KNA selaku dosen pembimbing karya tulis ilmiah yang telah berjasa memberikan bimbingan dan dukungan kepada penulis selama menjalankan penelitian.
4. dr. Heru Dwi Jatmiko SpAn-KAKV-KAP dan DR. dr. Winarto, DMM, Sp.MK, Sp.M(K) selaku penguji yang telah memberikan masukan untuk penelitian ini.
5. dr. Alifiati Fitrikasari Sp. KJ selaku dosen wali yang membantu dalam jenjang pendidikan strata-1 kedokteran umum.
6. dr. Sigit Kusdaryono yang telah memberikan masukan kepada penulis.
7. Orang tua yang memberikan doa dan dukungan kepada penulis hingga saat ini.
8. Anugrah Danang Ifnu Rizal, Erlando Rizki, Dibyo Mukti Wijaya dan Aulia Rizki yang selalu memberikan dukungan dan semangat kepada penulis.
9. Teman – teman yang membantu dalam penyelesaian KTI ini.

10. Teman - teman yang menghibur dalam pembuatan KTI melalui permainan xbox.

11. Semua pihak yang telah membantu penulis yang namanya tidak bisa disebut satu persatu.

Dan akhirnya, KTI yang sederhana ini, didedikasikan untuk kebahagiaan semua makhluk hidup.

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1 Tujuan Umum	2
1.3.2 Tujuan Khusus	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.5 Orisinalitas	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Anatomi Vena	5
2.2 Definisi Deep Vein Thrombosis	6
2.3 Faktor Risiko.....	6
2.4 Patogenesis Terjadinya Trombus Pada Vena.....	7
2.4.1 Kaskade Koagulasi.....	8
2.4.2 Antitrombin	10
2.4.3 Jalur Protein C.....	10

2.4.4 Inhibitor Jalur Tissue Factor	11
2.4.5 Sistem Fibrinolitik.....	11
2.5 Profilaksis Heparin Pada Deep Vein Thrombosis.....	13
2.6 Farmakokinetik Heparin.....	14
2.7 Pencegahan Komplikasi Perdarahan Dalam Pemberian Heparin	14
BAB 3 KERANGKA TEORI,KERANGKA KONSEP,DAN HIPOTESIS.....	17
3.1 Kerangka Teori.....	17
3.2 Kerangka Konsep	17
3.3 Hipotesis.....	17
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	18
4.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	18
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	18
4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	18
4.4 Populasi dan Sampel	18
4.4.1 Populasi Target.....	18
4.4.2 Populasi Terjangkau.....	18
4.4.3 Sampel.....	18
4.4.3.1 Kriteria Inklusi	19
4.4.3.2 Kriteria Eksklusi.....	19
4.4.4 Cara Pengambilan Sampel	19
4.4.5 Besar Sampel Penelitian.....	20
4.5 Variabel Penelitian	20
4.5.1 Variabel Bebas	20
4.5.2 Variabel Tergantung.....	20
4.6 Definisi Operasional.....	21
4.7 Cara Pengumpulan Data.....	21
4.7.1 Bahan	21
4.7.2 Alat.....	21
4.7.3 Jenis Data	22
4.7.4 Cara Kerja	22
4.8 Alur Penelitian	23

4.9 Analisis Data	24
4.10 Etika Penelitian	24
BAB 5 HASIL PENELITIAN	25
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian	25
5.2 Hasil Uji PPT	26
5.3 Hasil Uji PTTK	27
BAB 6 PEMBAHASAN	28
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	31
7.1 Simpulan	31
7.2 Saran	31
DAFTAR PUSTAKA	32
Lampiran	34

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Orisinalitas	3
Tabel 2 Faktor Risiko.....	6
Tabel 3 Karakteristik Usia Subyek Pada Kelompok.....	25
Tabel 4 Karakteristik Jenis Kelamin Subyek Pada Kelompok	25
Tabel 5 Hasil Uji PPT	26
Tabel 6 Hasil Uji PTTK.....	27

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Anatomi Vena	5
Gambar 2 Kaskade Koagulasi.....	9
Gambar 3 Sistem Fibrinolitik.....	12

DAFTAR SINGKATAN

DVT	: <i>Deep Vein Thrombosis</i>
PPT	: <i>Plasma Prothrombin Time</i>
PTTK	: <i>Partial Thromboplastin Time with Kaolin</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
INR	: <i>International Normalized Ratio</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical Clearance

Lampiran 2. Spreadsheet Data

Lampiran 3. Output SPSS

ABSTRAK

Latar Belakang: Pasien di *Intensive Care Unit* (ICU) cenderung memiliki risiko untuk menjadi *Deep Vein Thrombosis* (DVT). Diperkirakan setidaknya ada 800.000 kasus DVT di Amerika Serikat. Oleh karena itu direkomendasikan kepada semua pasien di ICU agar diberi antikoagulan sebagai profilaksis DVT. Salah satu antikoagulan yang dapat dipakai dalam profilaksis DVT adalah heparin yang diberikan secara intravena. Namun pemberian heparin tersebut perlu adanya kontrol PPT dan PTTK untuk mencegah terjadinya efek samping berupa perdarahan.

Tujuan: Untuk mengetahui pengaruh pemberian heparin intravena sebagai profilaksis *Deep Vein Thrombosis* terhadap peningkatan PPT dan PTTK.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *pre test dan post test one group design*. Penelitian ini dilakukan pada 10 pasien/penderita di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel darah dilakukan sebelum dan 1 jam setelah pemberian heparin intravena. Sampel dikirim ke laboratorium Patologi Klinik untuk diperiksa PPT dan PTTK. Uji statistik menggunakan uji paired t test dan uji Wilcoxon.

Hasil: Didapatkan perbedaan nilai PPT yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena. $p=0,007$ ($p<0,05$). Didapatkan perbedaan nilai PTTK yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena. $p=0,005$ ($p<0,05$).

Kesimpulan: Pemberian heparin intravena sebagai profilaksis *Deep Vein Thrombosis* meningkatkan nilai PPT dan PTTK.

Kata kunci: heparin, *deep vein thrombosis*, PPT dan PTTK

ABSTRACT

Background: *Patients in the Intensive Care Unit tend to be at risk of Deep Vein Thrombosis (DVT). It is estimated there are at least 800 000 cases of Deep Vein Thrombosis in the United States. It is therefore recommended to all patients in the ICU to be given anticoagulants as Deep Vein Thrombosis prophylactic. One anticoagulant that can be used in the prophylaxis of Deep Vein Thrombosis is heparin given intravenously. However, heparin administration is necessary to control the PPT and PTTK in order to prevent the occurrence of side effects such as bleeding.*

Objectives: *To determine the effect of intravenous administration of heparin as a prophylaxis DVT against increasing PPT and PTTK.*

Methods : *This study is an experimental research study with pre test and post-test one group design. This research was conducted on 10 patients in ICU of RSUP dr. Kariadi Semarang who meet inclusion and exclusion criteria. Blood samples are taken before and 1 hour after administration of intravenous heparin. The samples are sent to the Clinical Pathology Laboratory for examination on PPT and PTTK. Statistical tests using paired t test and Wilcoxon test.*

Results : *It was found that significant differences in PPT values before and after intravenous administration, $p = 0.007$ ($p < 0.05$). It was found a significant difference of PTTK value before and after administration of intravenous heparin, $p = 0.005$ ($p < 0.05$).*

Conclusion : *Awarding of intravenous heparin prophylaxis as deep vein thrombosis increase on PPT and PTTK.*

Key words: heparin, deep vein thrombosis, PPT and PTTK

BAB I

PENDAHULUAN

1.1

L

atar Belakang

Pasien di *Intensive Care Unit* cenderung memiliki risiko untuk menjadi *Deep Vein Thrombosis* (DVT) karena mereka memiliki beberapa faktor risiko antara lain tidak bergerak lama karena berbaring di tempat tidur saja, sepsis, dan cedera vaskuler saat pemasangan *Central Venous Acces*. Diperkirakan setidaknya ada 800.000 kasus *Deep Vein Thrombosis* di Amerika Serikat.¹

Komplikasi *Deep Vein Thrombosis* yang paling bahaya adalah emboli paru, yang dapat menyebabkan sumbatan total pada arteri yang dapat mengakibatkan kematian. Oleh karena itu direkomendasikan kepada semua pasien di ICU agar diberi antikoagulan sebagai profilaksis *Deep Vein Thrombosis*. Salah satu antikoagulan yang dapat dipakai dalam profilaksis *Deep Vein Thrombosis* adalah heparin intravena. Heparin ini mengikat permukaan sel endotel. Aktivitas biologis obat ini tergantung pada suatu ko-faktor dalam plasma yaitu antitrombin III. Antitrombin ini menghambat protease – protease faktor pembekuan darah.²

Walaupun profilaksis *Deep Vein Thrombosis* mudah dan sederhana, namun kita juga perlu memiliki kontrol dalam pemberian heparin ini. Karena jika pemberian heparin tidak dikontrol, dapat menyebabkan terjadinya perdarahan. Monitor terapi yang ketat sangat dibutuhkan untuk mengurangi risiko komplikasi. Salah satu cara untuk memonitor kerja heparin adalah dengan menilai *Plasma*

Prothrombin Time dan *Partial Thromboplastin Time with Kaolin*. *Plasma Prothrombin Time* (PPT) digunakan untuk menilai jalur ekstrinsik pembekuan darah, sedangkan *Partial Thromboplastin Time with Kaolin* (PTTK) digunakan untuk menilai jalur intrinsik pembekuan darah. Dengan cara ini diharapkan dapat memberikan terapi heparin yang tepat dan dapat mencegah komplikasi dari pemberian heparin yang berlebih yaitu perdarahan.³

Dalam penelitian ini akan didapatkan pengaruh pemberian heparin intravena sebagai profilaksis DVT terhadap peningkatan nilai *Plasma Prothrombin Time* (PPT) dan *Partial Thromboplastin Time with Kaolin* (PTTK).³

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian heparin intravena sebagai profilaksis DVT akan meningkatkan nilai PPT dan PTTK ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian heparin intravena sebagai profilaksis DVT terhadap peningkatan nilai PPT dan PTTK.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai PPT dan PTTK sebelum pemberian heparin intravena.
2. Mengetahui nilai PPT dan PTTK sesudah pemberian heparin intravena.
3. Mengetahui perbedaan nilai PPT dan PTTK sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan pengetahuan mengenai mekanisme kerja heparin intravena sebagai antikoagulan dalam profilaksis DVT.
2. Memberikan parameter untuk memonitor efek samping perdarahan dalam pemberian heparin intravena sebagai profilaksis DVT.
3. S
Sebagai bahan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pemberian heparin intravena sebagai profilaksis DVT.

1.5 Orisinalitas

Tabel 1. Orisinalitas

No	Peneliti	Judul	Hasil
1	Liong Ting, 2007	<i>The Incidence of Deep Vein Thrombosis in ICU in Ethnic Chinese Population</i>	One hundred and sixty-two cases were recruited into the study. Five patients were detected to have DVT during their stay in ICU. The calculated incidence of DVT was 3.1% (95% confidence interval 0.5 – 5.7)
2	<u>Marik PE, Andrews L, Maini B</u> , 1997	<i>The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients.</i>	the incidence of DVT in a group of high-risk ICU patients receiving DVT prophylaxis was 12%. Since scans in patients without signs or symptoms suggestive of DVT were abnormal in only 3.6% of patients, venous scans should be performed only in patients with features suggestive of DVT or pulmonary embolism.
3	Meyer M Samama and Franz-Xaver Kleber, 2006	<i>An update on prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients</i>	use of LMWH also reduced the relative risk of major haemorrhage by 52% compared with UFH (relative risk, 0.48; 95% CI, 0.23–1.00; $p = 0.049$) Thromboprophylaxis with LMWH is as effective as UFH at preventing VTE in this group of patients, but has a significantly better safety profile.

4	Boddi M., Barbani F., Abate R., Bonizzoli M., Batacchi S., Lucente E., Chiostrri M., Gensini G F. and Persis A, 2010	<i>Reduction in deep vein thrombosis incidence in intensive care after a clinician education program</i>	In the multivariate analysis, only neuromuscular block was independently associated with incidence of DVT in the ICU (OR 8.79; 95% CI 1.04–34.5; $P = 0.036$).
5	Maureen A. Smythe, PharmD, John M. Koerber, BS Pharm, Susan J. Westley, MT(ASCP), Sandra N. Nowak, PharmD,Robert L. Begle, MD, Mamtha Balasubramaniam, MS, and Joan C. Mattson, MD, 2011	<i>Use of the Activated Partial Thromboplastin Time for Heparin Monitoring</i>	The linear correlation between the aPTT result and heparin concentration was significantly stronger for the MDA compared with the TAS ($P < .0001$) and the CPS ($P = .0013$)

Penelitian ini sudah banyak dilakukan sebelumnya. Perbedaan dengan penelitian sebelumnya adalah penggunaan PPT dan PTTK sebagai parameter dan dilakukan pada pasien yang memiliki risiko DVT di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang.

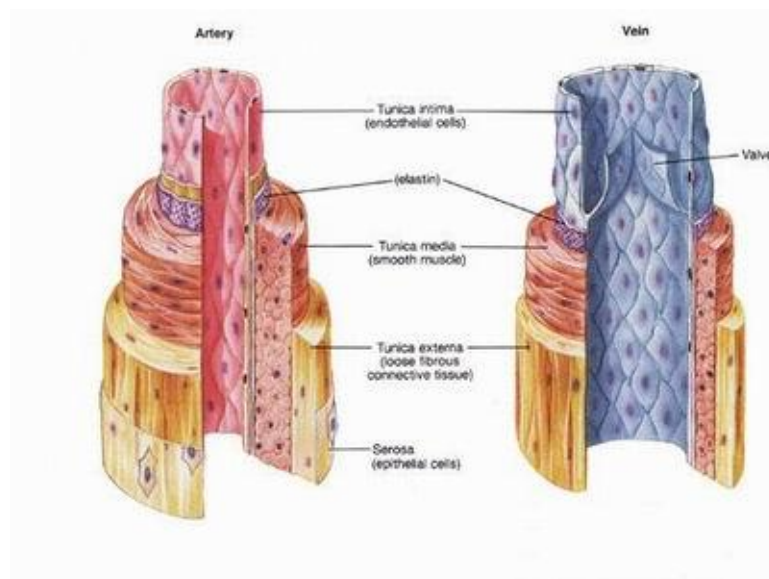
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Vena

Secara anatomi vena dibagi menjadi tiga yaitu vena superfisial, vena perforantes dan vena profunda. Vena profunda biasanya berjalan bersama arteri dan mendapat aliran darah dari vena superfisial. Vena profunda dan vena superfisial dihubungkan oleh vena perforantes.⁴

Dinding vena terdiri dari tiga lapisan. Lapisan paling luar disebut tunika adventitia, yang tersusun dari kolagen, vasa vasorum dan sel saraf. Lapisan tengah disebut tunika media, yang tersusun dari otot polos. Lapisan dalam disebut tunika intima, yang tersusun dari sel endotelial dengan permukaan non trombogenik untuk mengalirkan darah.⁴



Gambar 1. Anatomi Vena ⁴

2.2 Definisi Deep Vein Thrombosis

Trombosis adalah pembentukan masa abnormal dari konstituen darah (trombus) di dalam pembuluh darah. Bila trombus tersebut terlepas dari dinding pembuluh darah maka disebut embolus. *Deep Vein Thrombosis (DVT)* adalah pembentukan trombus pada vena – vena dalam yang biasanya membawa darah menuju jantung. Vena – vena dalam yang terkena biasanya pada ekstremitas inferior dan jarang terjadi pada ekstremitas superior.^{2,5,6,15}

2.3 Faktor Risiko

Beberapa faktor risiko terjadinya tromboemboli vena dapat dibagi menjadi 3 macam antara lain faktor pasien, faktor medis dan faktor hiperkoagulasi.^{7,17}

Tabel 2. Faktor Risiko

Faktor Pasien	Faktor Medis	Faktor Hiperkoagulasi
<ul style="list-style-type: none">• Usia >40 thn	<ul style="list-style-type: none">• Tindakan bedah mayor	<ul style="list-style-type: none">• Antibodi Antifosfolipid
<ul style="list-style-type: none">• Imobilisasi	<ul style="list-style-type: none">• Keganasan	<ul style="list-style-type: none">• Disfibrinogenemia
<ul style="list-style-type: none">• Obesitas	<ul style="list-style-type: none">• Infark miokard	<ul style="list-style-type: none">• Gangguan Myeloproliferatif
<ul style="list-style-type: none">• Riwayat menderita DVT/PE	<ul style="list-style-type: none">• Stroke	<ul style="list-style-type: none">• Defisiensi Antithrombin
<ul style="list-style-type: none">• Kehamilan	<ul style="list-style-type: none">• Gagal nafas akut	<ul style="list-style-type: none">• Faktor V Leiden
<ul style="list-style-type: none">• Masa nifas	<ul style="list-style-type: none">• Gagal jantung kongestif	<ul style="list-style-type: none">• <i>Disseminated intravascular coagulation</i>
<ul style="list-style-type: none">• Terapi estrogen dosis tinggi	<ul style="list-style-type: none">• Sindroma nefrotik	<ul style="list-style-type: none">• Gangguan plasminogen dan aktivasinya
<ul style="list-style-type: none">• Varises vena	<ul style="list-style-type: none">• Penggunaan pacemaker	<ul style="list-style-type: none">• <i>Heparin induced thrombocytopenia (HIT)</i>
	<ul style="list-style-type: none">• Fraktur pelvik, ekstremitas bawah	<ul style="list-style-type: none">• Defisiensi protein C
	<ul style="list-style-type: none">• Polisitemia	<ul style="list-style-type: none">• Defisiensi protein S
	<ul style="list-style-type: none">• <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i>	<ul style="list-style-type: none">• Sindroma hiperviskositas
	<ul style="list-style-type: none">• Paraproteinemia	

2.4 Patogenesis Terjadinya Trombus Pada Vena

Hemostasis terjadi jika ada keseimbangan antara koagulasi, komplemen dan jalur fibrinolisis dengan protein-protein plasma, platelet, aliran darah, viskositas, dan endotel. Dalam keadaan normal darah yang bersirkulasi dalam pembuluh darah berada dalam bentuk cair. Namun jika teraktivasi atau terpapar oleh faktor – faktor tertentu maka darah akan membentuk bekuan.^{8,9,10}

Pada tahun 1856, Virchow mengajukan postulat Trias Virchow yang mengutarakan tiga komponen penting dalam pembentukan trombus :

- a. Gangguan aliran darah yang mengakibatkan stasis
- b. Gangguan pada keseimbangan antara prokoagulan dan antikoagulan yang menyebabkan aktivasi faktor pembekuan (hiperkoagulasi darah)
- c. Kerusakan dinding (endotel) pembuluh darah yang menyebabkan prokoagulan.

Semua kondisi atau keadaan yang menyebabkan satu atau lebih dari ketiga Trias Virchow tersebut, maka dapat mengakibatkan terjadinya DVT. Pada trombosis vena, hal yang terpenting adalah peningkatan koagulabilitas sistemik dan stasis. Sedangkan kerusakan pembuluh darah kurang memiliki arti penting.^{10,11,12}

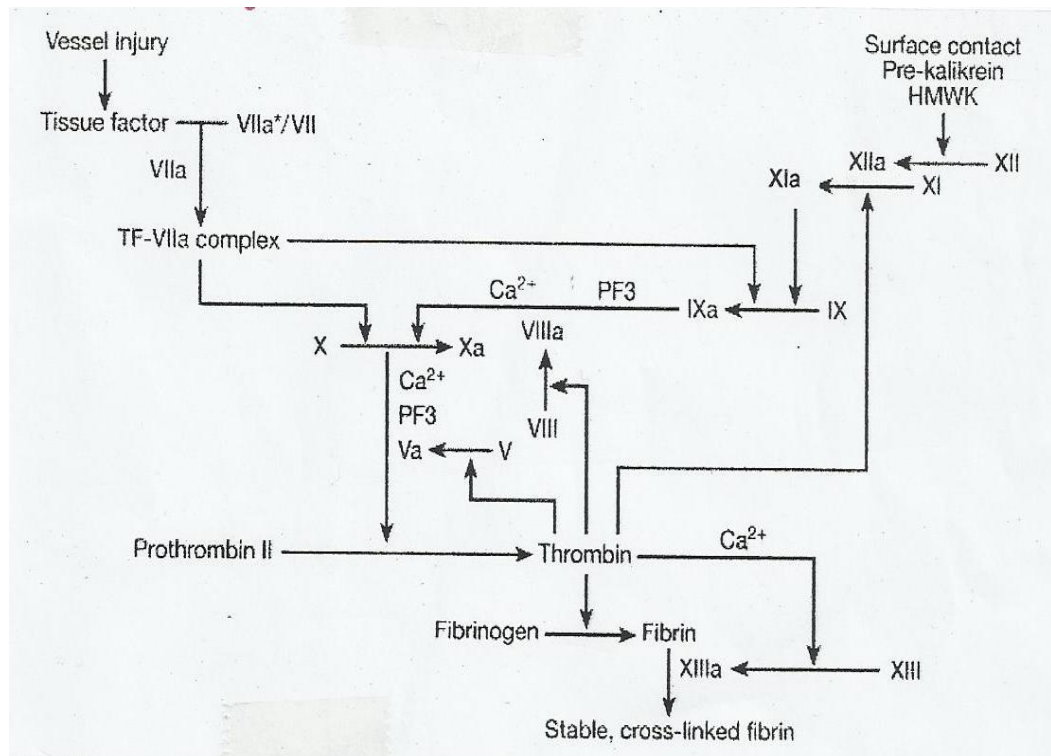
Gangguan aliran darah yang mengakibatkan stasis dapat terjadi pada keadaan imobilisasi atau keadaan dimana anggota gerak tidak dapat dipakai dalam jangka waktu lama. Hal ini disebabkan karena tidak terjadinya kontraksi ritmik dari otot-otot kaki, seperti pada saat berjalan atau bergerak, yang menyebabkan aliran darah dalam vena lambat, dan bahkan terhenti di beberapa

tempat. Imobilisasi seperti pada pasien yang lama di ICU, dapat menghilangkan pengaruh dari pompa vena perifer, sehingga terjadi peningkatan stagnasi dan pengumpulan darah di ekstremitas bawah. Stasis darah dibelakang katup vena merupakan predisposisi untuk deposisi trombosit dan fibrin. Semua hal ini menjadi salah satu faktor predisposisi terjadinya trombotik.^{10,11}

Terjadinya hiperkoagulabilitas darah tergantung pada interaksi kompleks antara berbagai macam variabel, antara lain endotel pembuluh darah, faktor-faktor pembekuan dan trombosit, komposisi dan sifat - sifat aliran darah. Keadaan hiperkoagulabilitas timbul apabila ada perubahan pada salah satu dari variabel-variabel ini.^{7,13}

2.4.1 Kaskade Koagulasi

Jalur ekstrinsik dimulai sejak adanya luka pada dinding arteri atau vena yang akan mengakibatkan terjadinya kontak antara perivaskular dan sel – sel yang mengekspresikan *tissue factor* dengan darah. *Tissue factor* (TF) adalah reseptor seluler terhadap faktor VII aktif (VIIa) dan faktor VII. TF terutama diekspresikan pada sebagian besar sel-sel non vaskular dan dapat diinduksi pada monosit, sel-sel endotel, sel-sel otot polos, monosit dalam sirkulasi, makrofag dalam jaringan, dan fibroblas. Kemudian TF yang mengikat faktor VIIa , akan mengaktifkan faktor IX menjadi IXa dan faktor X menjadi Xa dengan bantuan ion Ca^{2+} .⁸



Gambar 2. Kaskade Koagulasi⁸

Jalur intrinsik diawali dengan aktivasi faktor XII oleh kallikrein pada permukaan benda asing atau endotel yang rusak dan dibantu oleh kininogen. Faktor XII aktif (XIIa) mengkatalisis perubahan faktor XI menjadi bentuk aktif (XIa). Kemudian dengan dibantu ion Ca²⁺, faktor XIa mengaktifkan faktor IX menjadi IXa. Kemudian faktor IXa dengan faktor VIIIa bersama ion Ca²⁺ membentuk kompleks dengan aktifitas enzimatis yang disebut 'tenase'. Ini merupakan sebutan bagi aktifitas enzimatis yang bekerja pada faktor X.⁸

Kompleks faktor Xa dengan faktor Va, fosfolipid dan ion kalsium akan membentuk kompleks protrombinase yang akan merubah protombin menjadi bentuk aktif yaitu trombin.⁸

Beberapa fungsi trombin adalah sebagai berikut :⁸

1. Memecah fibrinogen untuk melepaskan fibrin.
2. Mengaktivasi faktor XIII, yang berespon untuk *cross-linking fibrin polymer*, sehingga resisten terhadap fibrinolisis.
3. Mengaktivasi faktor V dan VIII menjadi faktor Va dan VIIIa yang merupakan kofaktor dan faktor Xa dan IXa.
4. Merupakan *agent* agregasi platelet yang poten.

2.4.2 Antitrombin

Antitrombin bekerja menghambat trombin, faktor Xa dan faktor-faktor pembekuan aktif lainnya. Namun reaksi-reaksi ini berjalan lambat tanpa adanya heparin. Heparin dapat meningkatkan kecepatan penghambatan 1000 kali lipat. Heparin secara normal tidak ditemukan dalam darah, namun endotel pembuluh darah kaya akan heparan sulfat. Sebagian besar heparan sulfat terletak pada permukaan endotel non-luminal dan hanya akan muncul apabila terjadi kerusakan pembuluh darah.⁸

2.4.3 Jalur Protein C

Jika trombin berikatan dengan trombomodulin, trombin mengalami perubahan *conformational* yang akan mengubah bagian aktifnya dari suatu enzim prokoagulan menjadi suatu aktifator poten untuk protein C. Protein C aktif ini berperan baik sebagai antikoagulan dengan cara degradasi proteolitik dan

inaktifasi faktor Va dan VIIIa, sehingga mampu menghambat pembentukan trombin dan juga berperan dalam proses fibrinolisis.^{8,9}

2.4.4 Inhibitor Jalur *Tissue Factor*

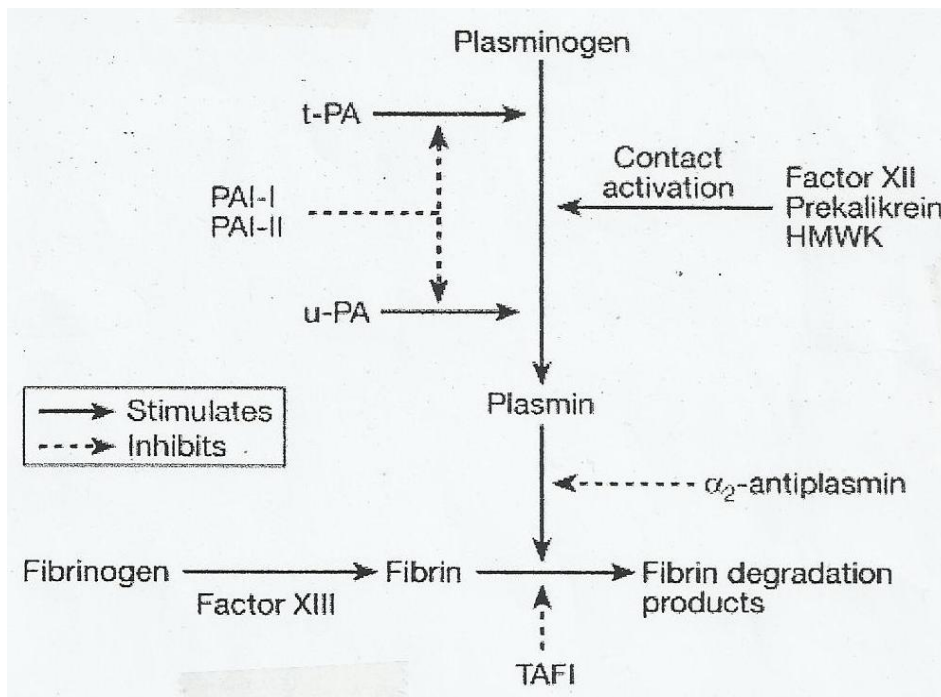
Inhibisi terhadap kompleks faktor VIIa dengan TF dipengaruhi oleh inhibitor jalur *tissue factor* (*tissue factor pathway inhibitor* atau TFPI), yang sebagian besar terikat pada endotelium. Awalnya TFPI membentuk ikatan kompleks serta menghambat aktifitas faktor Xa, selanjutnya kompleks antara TFPI-faktor Xa akan menghambat aktifitas faktor VIIa yang berada dalam faktor kompleks VIIa-TF.⁸

2.4.5 Sistem Fibrinolitik

Proses fibrinolisis diawali dengan perubahan plasminogen menjadi plasmin oleh aktifator plasminogen. Plasmin memecah fibrin menjadi bentuk fibrin terlarut. Plasmin menghambat aktifitas faktor Va dan VIIIa, yang akan memperbesar pembentukan plasmin, menghambat fungsi trombosit dan degradasi matriks protein.⁸

Aktifator plasminogen yang telah ditemukan dalam darah ada dua macam yaitu, *tissue-type plasminogen activator* (t-PA) dan *urokinase-type plasminogen activator* (u-PA). t-PA disintesis dan disekresi oleh sel endotel. t-PA membantu aktifasi plasminogen intravaskuler dan terutama terlibat pada pemecahan fibrin dalam sirkulasi. Sedangkan u-PA terikat pada reseptor seluler spesifik, yang mengakibatkan peningkatan aktifasi plasminogen yang terikat pada sel, dan

terutama terlibat pada proses remodeling dan perbaikan jaringan. Sistem fibrinolitik dapat dihambat dengan dua cara, yaitu blokade t-PA dan u-PA oleh penghambat aktifator plasminogen. Dari keduanya yang terpenting adalah pembentukan penghambat aktifator plasminogen tipe 1 (*type 1 plasminogen activator inhibitor / PAI-1*) oleh sel endotel, dan penghambat plasmin oleh α_2 -plasmin. ^{2,4} Meskipun α_2 -antiplasmin secara cepat membentuk kompleks dan menginaktivasi plasmin bebas, ikatan plasmin pada fibrin relatif terlindung terhadap inaktivasi, karenanya fibrinolisis tetap dapat terjadi tanpa mempertimbangkan kadar fisiologis inhibitor ini. ^{8,9}



t-PA, *tissue type plasminogen activator*; u-PA, *urokinase type plasminogen activator*; PAI-I, *plasminogen activator inhibitor I*; PAI-II, *plasminogen activator inhibitor II*; HMWK, *high molecular weight kininogen*; TAFI, *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*.

Gambar 3. Sistem Fibrinolitik ⁸

2.5 Profilaksis Heparin Pada Deep Vein Thrombosis

Heparin merupakan campuran heterogen dari *sulfated mucopolysaccharide* yang diketahui memiliki efek antikoagulan. Senyawa ini mengikat permukaan sel endotel. Aktivitas biologis heparin tergantung pada penghambat protease plasma Antithrombin III (AT III). AT III merupakan suatu senyawa yang memiliki fungsi inhibitor thrombin kerja lambat.⁶

Heparin akan berikatan dengan *Lysin site* pada AT III melalui urutan pentasakarida pada heparin yang unik. Dengan adanya ikatan tersebut, AT III yang merupakan inhibitor thrombin kerja lambat berubah menjadi inhibitor thrombin kerja sangat cepat. Reaksi ini dipercepat menjadi 1000 kali. Heparin dan AT III akan membentuk kompleks dan berikatan dengan enzim-enzim koagulasi seperti Faktor IIa (Faktor Thrombin), Faktor Xa, IXa, XIa dan XIIa, sehingga mengkatalisis inaktivasi dari faktor-faktor tersebut. Proses inaktivasi dari faktor – faktor tersebut merupakan fungsi heparin sebagai antikoagulan.^{6,15}

Ikatan kompleks Heparin - AT III dapat terlepas setelah heparin melakukan inaktivasi terhadap salah satu enzim koagulasi . Namun heparin yang terlepas ini dapat kembali berikatan dengan AT III yang lain sehingga proses antikoagulan terus berlanjut . Di dalam sirkulasi darah, efek antikoagulan heparin tergantung kadar albumin. Hal ini disebabkan karena heparin dapat berikatan dengan albumin. Selain itu heparin juga berikatan dengan sel endothelial makrofag.⁶

2.6 Farmakokinetik Heparin

Heparin tidak diabsorpsi dengan baik oleh mukosa gastrointestinal dan banyak yang dihancurkan oleh heparinase, suatu enzim hepar. Maka dari itu heparin diberikan secara parenteral, baik subkutan maupun secara intravena (bolus atau infus) . Waktu paruh heparin tergantung pada dosis. Jika dosisnya tinggi maka waktu paruhnya panjang. Penyakit ginjal dan hepar memperpanjang waktu paruh heparin. Heparin di metabolisme menjadi metabolit inaktif yang dikeluarkan melalui ginjal dan empedu. Heparin tidak melewati sawar plasenta. Heparin intravena memiliki kerja yang cepat, puncaknya tercapai dalam beberapa menit, dan lama kerjanya singkat. Heparin subkutan diabsorpsi lebih lambat melalui pembuluh darah ke dalam jaringan lemak.^{14, 16}

2.7 Pencegahan Komplikasi Perdarahan Dalam Pemberian Heparin

Dalam pemberian heparin perlu adanya monitoring yang ketat untuk memastikan apakah dosis heparin yang diberikan telah menghasilkan efek antikoagulan yang optimum dan mencegah terjadi efek samping perdarahan akibat dosis heparin yang terlalu tinggi pada profilaksis DVT. Karena heparin berikatan dengan banyak faktor intrinsik pembekuan darah, maka pemeriksaan *Plasma Prothrombin Time* (PPT) dan *Partial Thromboplastin Time with Kaolin* (PTTK) merupakan pemeriksaan yang umum dilakukan untuk monitoring heparin.³

Plasma Prothrombin Time (PPT) test adalah suatu pemeriksaan untuk menilai faktor ekstrinsik pembekuan darah. PPT test spesifik untuk menilai faktor VII, V, dan X, prothrombin, dan fibrinogen. Pada test ini sampel darah dalam

tabung reaksi diberi *sodium citrat* untuk mencegah pembekuan sebelum test dimulai. Lalu disentrifuge untuk memisahkan plasma darah dari sel – sel darah. Setelah itu plasma diletakkan pada tromboplastin (protein yang mengubah protrombin menjadi trombin). Campuran ini kemudian diletakkan dalam *Water Bath* dalam suhu 37°C selama satu sampai dua menit. Kemudian *calcium chloride* ditambahkan pada campuran tersebut untuk menetralkan *sodium citrat*. Dengan penambahan *calcium chloride* ini maka proses pembekuan darah dimulai. *Plasma Prothrombin Time* (PPT) adalah waktu yang dihitung sejak penambahan *calcium chloride* sampai terjadinya pembekuan darah. Normalnya nilai PPT adalah 11-15 detik. Pemberian heparin dapat meningkatkan nilai PPT karena terjadi pemanjangan waktu pembekuan darah. Pemanjangan tersebut masih dapat dikatakan dalam batas aman untuk tidak terjadi perdarahan jika International Normalized Ratio (INR) kurang dari 2. INR adalah rasio PPT setelah pemberian heparin dengan PPT normal.^{3, 18}

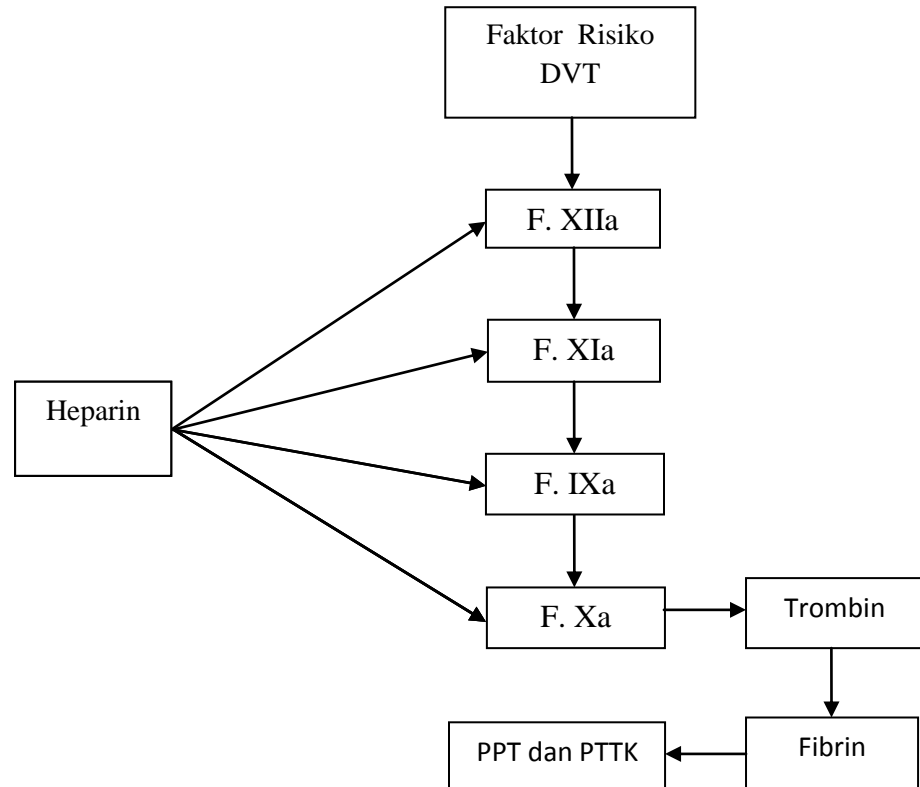
Partial Thromboplastin Time with Kaolin (PTTK) test adalah suatu pemeriksaan untuk menilai faktor intrinsik pembekuan darah. PTTK test spesifik untuk menilai faktor XII, XI, VIII, IX. Pada test ini sampel darah yang ada di tabung reaksi disentrifuge untuk memisahkan plasmanya. Lalu plasma ditambahkan kalsium dan *activating substances* (Kaolin dan Cephalin) untuk memulai jalur intrinsik pada kaskade koagulasi. *Partial Thromboplastin Time with Kaolin* (PTTK) adalah waktu yang dihitung sejak penambahan kalsium dan *activating substances* (Kaolin dan Cephalin) sampai terjadinya pembekuan darah. Normalnya nilai PTTK adalah 30-40 detik. Pemberian heparin dapat

meningkatkan nilai PTTK karena terjadi pemanjangan waktu pembekuan darah. Pemanjangan tersebut masih dapat dikatakan dalam batas aman untuk tidak terjadi perdarahan jika nilai PTTK setelah pemberian heparin 1,5 - 2,5 dari nilai PTTK normal.^{3, 18}

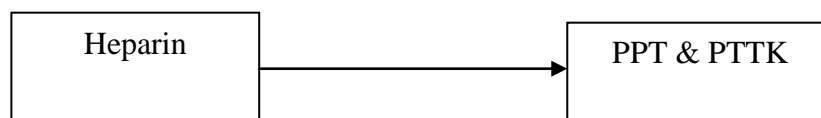
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



3.3 Hipotesis

Pemberian heparin intravena sebagai profilaksis DVT akan meningkatkan nilai PPT dan PTTK.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Ruang Lingkup Penelitian

Anestesiologi, Farmakologi dan Patologi Klinik

4.2 Tempat Dan Waktu Penelitian

- Tempat penelitian : ICU dan Laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. Kariadi Semarang.
- Waktu penelitian : Penelitian telah berlangsung dalam waktu 4-8 minggu.

4.3 Jenis Dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain eksperimental. Bentuk rancangan penelitian yang digunakan adalah *pre test dan post test one group design*. Dalam penelitian ini, pengukuran atau observasi dilakukan sebelum dan setelah perlakuan.

4.4 Populasi Dan Sampel Penelitian

4.4.1 Populasi Target : Semua pasien/penderita yang dirawat di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang

4.4.2 Populasi Terjangkau: Semua pasien/penderita memiliki risiko DVT yang dirawat di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang

4.4.3 Sampel Penelitian : Semua pasien/penderita yang mendapat terapi heparin oleh dokter yang merawat di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang.

4.4.3.1 Kriteria Inklusi

- Usia >14 tahun
- Mempunyai risiko DVT
- Bersedia ikut dalam penelitian

4.4.3.2 Kriteria Eksklusi

- Minum obat antikoagulan
- Minum obat KB
- Umur lebih dari 70 tahun
- Riwayat DVT/PE
- Keganasan
- Riwayat Stroke
- Hamil/menyusui
- Kegemukan
- Penyakit jantung
- Trombositopeni

4.4.4 Cara Pengambilan Sampel

Pemilihan sampel dilakukan dengan *Consecutive sampling*, dimana setiap pasien masuk ICU yang memenuhi kriteria seperti tersebut diatas di masukan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan.

4.4.5 Besar Sampel Penelitian

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus:

$$N_1 = N_2 = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right]^2$$

N = jumlah sampel

S = perkiraan simpang baku = 0,14 (penelitian sebelumnya)

α = tingkat kemaknaan (tingkat kesalahan tipe I) = 5%, maka $Z\alpha = 1,64$

β = tingkat kesalahan β (tingkat kesalahan II) = 10%, maka $Z\beta = 1,44$

(power 90-95%)

$X_1 - X_2$ = perbedaan rerata minimal yang dianggap bermakna = 0,136

(clinical judgment)

Hasil perhitungan di atas didapatkan jumlah sampel sebanyak 10 orang.

Mengingat keterbatasan waktu dan jumlah populasi, maka pemilihan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*, dimana setiap penderita memenuhi kriteria inklusi di masukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah penelitian terpenuhi.

4.5 Variabel Penelitian

4.5.1 Variabel Bebas

Heparin intravena

4.5.2 Variabel Tergantung

Nilai PPT dan PTTK

4.6 Definisi Operasional

1. Heparin intravena.

Berupa variabel bebas dengan skala nominal. 1cc heparin sebagai obat antikoagulan intravena dilakukan pengenceran dengan NaCl 0,9% dalam spuit 20cc, selanjutnya diberikan pada sampel sebesar 500unit/jam dengan menggunakan mesin *syringe pump*.

2. PPT (Plasma Prothrombin Time)

Berupa variabel terikat dengan skala numerik yang menunjukkan nilai PPT pada spesimen darah penderita sebelum dan 1 jam sesudah diberikan heparin intravena. Pengukuran dilakukan pada laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. Kariadi Semarang.

3. PTTK (Partial Thromboplastin Time with Kaolin)

Berupa variabel terikat dengan skala numerik yang menunjukkan nilai PTTK pada spesimen darah penderita sebelum dan 1 jam sesudah diberikan heparin intravena. Pengukuran dilakukan pada laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. Kariadi Semarang.

4.7 Cara Pengumpulan Data

4.7.1 Bahan

- Heparin
- NaCl 0,9%

4.7.2 Alat

- Spuit 1cc, 3cc,10 cc
- *Extention infus*

- *Syringe Pump*
- Botol sample darah
- kapas dan alkohol
- *three way infuse*

4.7.3 Jenis data

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini diambil bersama residen anestesi dr. Sigit Kusdaryono yang melakukan penelitian di RSUP dr. Kariadi Semarang karena peneliti belum diperbolehkan melakukan aktifitas klinik secara mandiri.

4.7.4 Cara kerja

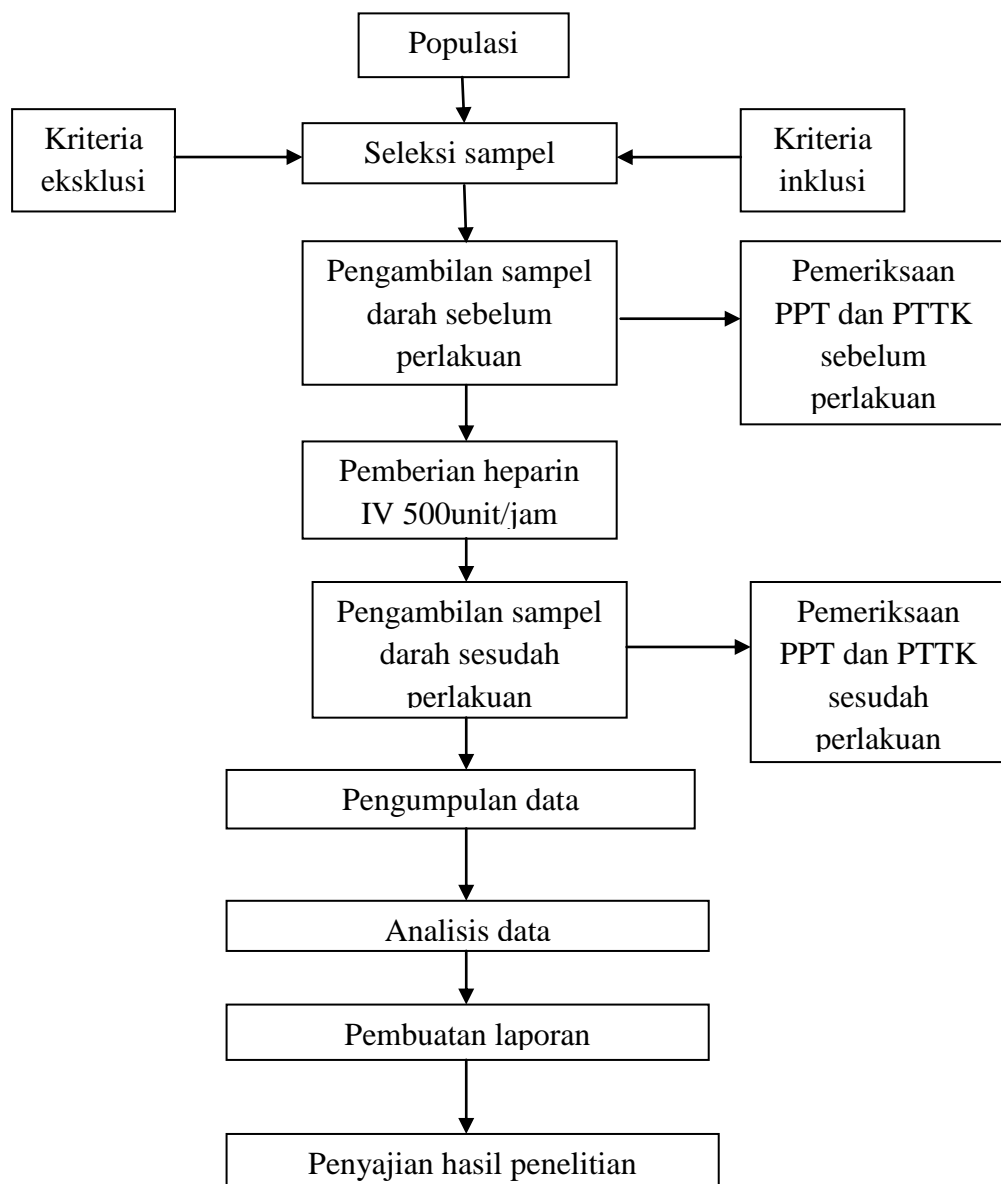
Seleksi penderita dilakukan saat kunjungan di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang berdasarkan kriteria yang telah ditentukan sebelumnya. Pengambilan dilakukan melalui jalur pembuluh darah perifer. Sampel dimasukkan ke dalam botol sampel darah yang sudah berisi EDTA. Selanjutnya dikirim ke laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. Kariadi Semarang sebagai sampel sebelum pemberian heparin untuk dilakukan pemeriksaan PPT dan PTTK.

Setelah itu, pasien diberi tahu akan dilakukan pemasangan infus tambahan untuk pemberian heparin 500unit/jam menggunakan mesin *syringe pump*. Sebelumnya dilakukan pengenceran 1cc heparin menggunakan NaCl 0,9% dalam spuit 20cc. Selanjutnya Memasang *extention tube* pada spuit 20cc berisi heparin yang telah diencerkan NaCl 0,9%. Selanjutnya memasang spuit pada mesin

Syringe pump. Menghubungkan *extention tube* dengan *three way tube* dan di hubungkan dengan jalur infus.

Sampel darah diambil 1 jam setelah semua heparin habis diberikan dan disimpan dalam botol EDTA. Sampel segera di kirim ke laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. Kariadi Semarang untuk dilakukan pemeriksaan PPT dan PTTK.

4.8 Alur Penelitian



4.9 Analisis data

Data yang terkumpul selanjutnya akan diedit, dikoding dan di entry ke dalam file computer, kemudian dilakukan cleaning data. Analisis data akan dilakukan untuk menguji perbandingan sebelum dan sesudah perlakuan dengan uji Wilcoxon, apabila data distribusi tidak normal ($p < 0,05$) atau dengan uji pair t-test berpasangan jika distribusi normal ($p > 0,05$). Semua perhitungan menggunakan *software SPSS (Statistical Package for Social Science)*.

4.10 Etika penelitian

Sebelumnya penderita atau keluarga mendapatkan penjelasan tentang prosedur yang akan di jalani serta menyatakan secara tertulis kesediaanya dalam lembar *informed consent*. Untuk mencegah efek samping dari pemberian heparin yaitu perdarahan, maka dilakukan monitoring terhadap PPT dan PTTK.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Penelitian ini menggunakan data pasien/penderita di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik subjek penelitian ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 3. Karakteristik usia subyek pada kelompok

Umur (Tahun)	Frekuensi	%
20-29	3	30%
30-39	0	0%
40-49	2	20%
50-59	3	30%
60-69	1	10%
≥70	1	10%
Total	10	100%

Tabel 4. Karakteristik Jenis kelamin subyek pada kelompok

Jenis Kelamin	Frekuensi	%
Laki-laki	3	30%
Perempuan	7	70%
Total	10	100%

Dari penelitian ini didapatkan karakteristik umum subyek penelitian berupa karakteristik usia dan jenis kelamin. Untuk karakteristik usia dari 10 sampel didapatkan data usia 20-29 tahun sebanyak 3 orang atau sekitar 30%, usia 40-49 tahun sebanyak 2 orang atau sekitar 20%, usia 50-59 tahun sebanyak 3 orang atau sekitar 30%, usia 60-69 tahun sebanyak 1 orang atau sekitar 10%, dan usia ≥ 70 tahun sebanyak 1 orang atau sekitar 10%.

Pada karakteristik jenis kelamin dari 10 sampel didapatkan sampel yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 3 orang atau sebanyak 30% dan perempuan didapatkan 7 orang atau sekitar 70%.

5.2. Hasil Uji PPT

Hasil uji PPT sebelum dan sesudah pemberian heparin pada pasien/penderita di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 5. Hasil Uji PPT

PPT	N	Rerata \pm s.b.	P
sebelum pemberian heparin intravena	10	13,57 \pm 1,85	0,007
sesudah pemberian heparin intravena	10	17,44 \pm 5,01	

Paired t Test , signifikan $p < 0,05$

Pada Tabel 5 dilakukan uji statistik *paired t test* pada PPT sebelum dengan PPT sesudah pemberian heparin intravena. Didapatkan perbedaan nilai

PPT yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena. $p=0,007$ ($p<0,05$).

5.3. Hasil Uji PTTK

Hasil uji PTTK sebelum dan sesudah pemberian heparin pada pasien/penderita di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 6. Hasil Uji PTTK

PTTK	N	Rerata \pm s.b.	P
sebelum pemberian heparin intravena	10	30,07 \pm 4,46	0,005
sesudah pemberian heparin intravena	10	55,18 \pm 46,83	

Wilcoxon Test, signifikan $p < 0,05$

Pada Tabel 6 dilakukan uji statistik *wilcoxon test* pada PTTK sebelum dengan PTTK sesudah pemberian heparin intravena. Didapatkan perbedaan nilai PTTK yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena. $p=0,005$ ($p<0,05$).

BAB VI

PEMBAHASAN

Pasien – pasien yang dirawat di ICU memiliki faktor risiko untuk terjadinya trombus. Oleh karena itu, profilaksis antikoagulan seperti heparin intravena di ICU dapat membantu mencegah terjadinya trombus. Namun profilaksis tersebut perlu adanya kontrol PPT dan PTTK untuk mencegah timbulnya perdarahan.^{3,10}

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain eksperimental. Bentuk rancangan penelitian yang digunakan adalah *pre test dan post test one group design*. Dalam penelitian ini, pengukuran atau observasi dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan. Penelitian ini menggunakan 10 sampel/penderita yang dirawat di ICU dengan berbagai macam diagnosis antara lain, pasca bedah mayor, sepsis dan trauma.

Untuk hasil penelitian PPT, didapatkan peningkatan nilai PPT yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena, $p=0,007$ ($p<0,05$). Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Agnelli G dan Caprini JA, bahwa pemberian heparin dapat meningkatkan nilai PPT karena terjadi pemanjangan waktu pembekuan darah.³

Untuk hasil penelitian PTTK, juga didapatkan peningkatan nilai PTTK yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena, $p=0,005$ ($p<0,05$). Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Gottfried EL dan Adachi

MM, bahwa pemberian heparin dapat meningkatkan nilai PTTK karena terjadi pemanjangan waktu pembekuan darah.¹⁸

Dari semua hasil penelitian di atas, terjadi peningkatan baik PPT dan PTTK setelah pemberian heparin. Seperti yang dikemukakan oleh Scarvelis D, Riddle DL dan Wells PS, heparin dan AT III akan membentuk kompleks dan berikatan dengan enzim-enzim koagulasi seperti Faktor IIa (Faktor Thrombin), Faktor Xa, IXa, XIa dan XIIa, sehingga mengkatalisis inaktivasi dari faktor-faktor tersebut. Hal ini menunjukkan fungsi heparin sebagai antikoagulan.^{6, 15}

Fungsi heparin sebagai antikoagulan tersebut masih dalam batas aman untuk tidak terjadi perdarahan. Dapat dilihat dari nilai PTTK nya yang masih dalam batas 1,5-2,5 dari nilai normalnya. Hal tersebut juga dapat dinilai dari International Normalized Ratio (INR) yang kurang dari 2. Nilai INR dalam penelitian ini adalah 1,285 sehingga masih dalam batas aman.¹⁸

Walaupun pada penelitian ini pemberian profilaksis heparin intravena tidak berbahaya untuk terjadinya perdarahan, namun pada kasus – kasus tertentu, pemberian heparin sebagai profilaksis Deep Vein Thrombosis tetap harus diwaspadai terhadap terjadinya perdarahan. Misalnya pada kelainan – kelainan pembekuan darah seperti pada Penyakit Von Willebrand, Hemofilia tipe A, Hemofilia tipe B, Fibrinolisis primer dan defisiensi faktor pembekuan pada sirosis hati. Pada beberapa tindakan pembedahan dan prosedur invasif juga memiliki risiko terhadap terjadinya perdarahan. Risiko sedang terjadinya perdarahan misalnya pada tindakan laparotomi, torakotomi, masektomi, bedah orthopaedi mayor dan insersi pacemaker. Sedangkan risiko tinggi terdapat pada tindakan

bedah saraf, bedah mata, cardiopulmonary bypass, prostatektomi, bedah vaskular mayor dan polipektomi usus.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

Pemberian heparin intravena sebagai profilaksis *Deep Vein Thrombosis* meningkatkan nilai PPT dan PTTK.

7.2 Saran

Penggunaan heparin intravena sebagai profilaksis *deep vein thrombosis* harus dengan pemantauan yang ketat nilai PTTK= 1,5-2,5 dari nilai normal dan INR < 2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hoffer EK, Borsa JJ. Deep Venous Thrombosis, Lower Extremity dalam Emedicine. April 2009. Diperoleh <http://www.emedicine.medscape.com>
2. Strandness DE. Deep Venous Thrombosis and The Postthrombotic Syndrome dalam Duplex Scanning in Vascular Disorders. 3th edition, Lippincott Williams & Wilkins. USA, 2002; 10:169-88
3. Agnelli G, Caprini JA. The Prophylaxis of Venous Thrombosis in Patients with Cancer Undergoing Major Abdominal Surgery: emerging options. J Surg Oncol 2007;96:265-272
4. Size GP, Duncan RK, Bengel CA, Doverspike G, Neumyer MM, Ridgway DP. Basic Venous Anatomy. 2003. Diperoleh dari <http://www.vascular-web.com>
5. Goldhaber SZ, Morison RB. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis. Circulation 2002; 106:1436-38
6. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and Treatment of Deep Vein Thrombosis. CMAJ 2006; 175(9): 1087-92
7. Kroegel C, Reissig A. Principle Mechanisms Underlying Venous Thromboembolism: Epidemiology, Risk Factors, Pathophysiology and Pathogenesis dalam Respiration. 2003. Diperoleh dari <http://www.karger.com/res>
8. Mahdy AR, Webster NR. Perioperative Systemic Haemostatic Agents. Br J Anaesth 2004;93:842-58
9. Suharti C. Dasar-dasar Hemostasis. Dalam: Sudoyo WA, Setiyohadi B, dkk, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam – Edisi IV Jilid II. Jakarta. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2006:759-64
10. Sukrisman L. Trombosis Vena Dalam dan Emboli Paru dalam Ilmu Penyakit Dalam. Penerbit FKUI. Jakarta, 2006; 802-03

11. Patel K, Feide CF. Deep Venous Thrombosis dalam Emedicine. Jan 2009. Diperoleh dari <http://www.emedicine.medscape.com>
12. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Kapita Selekta Hematologi. Edisi keempat. EGC. Jakarta, 2005; 257-64
13. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi. EGC. Jakarta, 1995; 34:610-37
14. Peterson D, Haeward S, Lawson JH. Anticoagulation Strategies for Venous Thromboembolism. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2009;21;125
15. Riddle DL, Wells PS, Diagnosis of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis in Outpatient with Musculoskeletal Disorder: National Survey Study of Physical Therapists. *Physical Therapy journal* 2004; 84(8): 717-28
16. Martino MA, Borges E, Williamson E, Siegfried S, Cantor AB, Lancaster J, et al. Pulmonary Embolism after Major Abdominal Surgery in Gynecologic Oncology. *Obstet Gynecol* 2006 (Mar);107(3):666-71
17. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Silvinski LD, Beyth R, et al. Rates of Initial and Recurrent Thromboembolic Disease Among Patients with Malignancy Versus Those without Malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999 (Sep);78(5):285-91
18. Gottfried EL and Adachi MM, "Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time Can Be Performed on the First Tube," *Am J Clin Pathol*, 1997, 107(6):681-3.

Lampiran Spreadsheet Data

Sarinah	>=70	Perempuan	11.90	12.10	20.90	29.50	1.32	1.47
RA Retno	50-59	Perempuan	14.40	17.50	28.30	126.50	1.45	2.10
Suyatini	40-49	Perempuan	12.40	17.30	31.00	32.30	1.49	1.51
Wigati	50-59	Perempuan	12.50	12.80	31.80	33.20	1.50	1.52
Siti	40-49	Perempuan	17.00	22.80	31.40	36.10	1.50	1.56
Eko	20-29	Laki-laki	12.00	14.30	27.20	28.40	1.43	1.45
Budi	20-29	Laki-laki	14.20	17.20	28.00	30.70	1.45	1.49
Sri	60-69	Perempuan	11.30	11.70	37.90	41.10	1.58	1.61
Andik	20-29	Laki-laki	14.30	22.20	33.60	35.30	1.53	1.55
Ponirah	50-59	Perempuan	15.70	26.50	30.60	158.70	1.49	2.20

Lampiran Output SPSS

Deskriptif

		Statistic	Std. Error	
PPT pre	Mean	13.5700	.58539	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	12.2458	
		Upper Bound	14.8942	
	5% Trimmed Mean	13.5056		
	Median	13.3500		
	Variance	3.427		
	Std. Deviation	1.85116		
	Minimum	11.30		
	Maximum	17.00		
	Range	5.70		
	Interquartile Range	2.75		
	Skewness	.617	.687	
	Kurtosis	-.557	1.334	
	PPT post	Mean	17.4400	1.58606
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	13.8521	
		Upper Bound	21.0279	
5% Trimmed Mean		17.2556		
Median		17.2500		
Variance		25.156		
Std. Deviation		5.01558		
Minimum		11.70		
Maximum		26.50		
Range		14.80		
Interquartile Range		9.73		
Skewness		.587	.687	

	Kurtosis		-706	1.334
PTTK pre	Mean		30.0700	1.41194
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	26.8760	
		Upper Bound	33.2640	
	5% Trimmed Mean		30.1444	
	Median		30.8000	
	Variance		19.936	
	Std. Deviation		4.46494	
	Minimum		20.90	
	Maximum		37.90	
	Range		17.00	
	Interquartile Range		4.45	
	Skewness		-.432	.687
	Kurtosis		1.753	1.334
	PTTK post	Mean		55.1800
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	21.6752	
		Upper Bound	88.6848	
5% Trimmed Mean			50.9167	
Median			34.2500	
Variance			2193.662	
Std. Deviation			46.83654	
Minimum			28.40	
Maximum			158.70	
Range			130.30	
Interquartile Range			32.05	
Skewness			1.867	.687
Kurtosis			2.140	1.334

Test Normalitas

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
PPT pre	.218	10	.194	.923	10	.385
PPT post	.195	10	.200*	.919	10	.347
PTTK pre	.160	10	.200*	.952	10	.693
PTTK post	.418	10	.000	.607	10	.000

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Test Normalitas PTTK pre dan PTTK post Setelah Dilakukan Transformasi Data

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
trans_PTTK.1	.184	10	.200*	.918	10	.340
trans_PTTK.2	.348	10	.001	.680	10	.001

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Uji Pair t-test Untuk PPT pre dan PPT post

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 PPT pre - PPT post	-3.87000	3.51380	1.11116	-6.38362	-1.35638	-3.483	9	

Uji Wilcoxon Untuk PTTK pre dan PTTK post

	PTTK post - PTTK pre
Z	-2.803 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test