



**PERBANDINGAN PEMBERIAN HEPARIN INTRAVENA DAN
SUBKUTAN TERHADAP KADAR PPT DAN PTTK PADA
PENCEGAHAN *DEEP VEIN THROMBOSIS***

**LAPORAN AKHIR PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian hasil penelitian
Karya Tulis Ilmiah mahasiswa Program Strata-1 Kedokteran Umum

**DJANUAR RIZKI
G2A 008 062**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2012**

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa: Djanuar Rizki

NIM : G2A008062

Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Judul KTI : Perbandingan Pemberian Heparin Intravena dan Subkutan Terhadap Kadar PPT dan PTTK Pada Pencegahan *Deep Vein Thrombosis*

Dengan ini menyatakan bahwa,

- 1) Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- 2) Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
- 3) Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 4 Agustus 2012

Yang membuat pernyataan,

Djanuar Rizki

G2A008062

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah menganugerahkan kemudahan dan kelancaran sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul “Perbandingan Pemberian Heparin Intravena dan Subkutan Terhadap Kadar PPT dan PTTK Pada Pencegahan *Deep Vein Thrombosis*“. Penelitian ini dilakukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat 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. Danu Soesilowati, Sp.An selaku dosen pembimbing yang senantiasa memberikan bimbingan dan dengan sabar membantu pelaksanaan penelitian ini.
4. dr. Witjaksono, M.kes, Sp.An dan dr. RR Mahayu Dewi Ariati, M.Si.Med selaku penguji yang telah berkenan memberikan masukan-masukan berharga demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini.

5. dr. Sigit Kusdaryono, Sp.An yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini dengan baik.
6. Ayahanda tercinta Azis Ajarat, Spd. M.kes dan Ibunda tercinta Fahima Badjiser, dan keluarga saya yang senantiasa memberikan dukungan serta doa hingga peneliti tetap bersemangat dan pantang menyerah dalam pelaksanaan dan penyelesaian penelitian ini.
7. Segenap petugas di bagian instalasi rekam medik, yang telah membantu saya dalam menyelesaikan penelitian ini.
8. Teman-teman satu kelompok yaitu Bhimo Priambodo dan Valentino Rangga Pradipta.
9. Teman-teman seperjuangan dalam pembuatan karya tulis ilmiah yaitu segenap angkatan 2008.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini banyak kekurangan, mengharapkan saran serta kritik demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi berbagai pihak Amin.

Semarang, 4 Agustus 2012

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|-------------------------------------|------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| LEMBAR PENGESAHAN..... | ii |
| PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN..... | iii |
| KATA PENGANTAR..... | iv |
| DAFTAR ISI | vi |
| DAFTAR TABEL..... | x |
| DAFTAR GAMBAR | xi |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xii |
| DAFTAR SINGKATAN..... | xiii |
| ABSTRAK..... | xiv |
| <i>ABSTRACT</i> | xv |
| BAB 1 PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1 Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah..... | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 3 |
| 1.3.1 Tujuan Umum..... | 3 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus..... | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 3 |
| 1.5 Keaslian Penelitian..... | 4 |

| | |
|---|----|
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA | 6 |
| 2.1 <i>Deep Vein Thrombosis</i> | 6 |
| 2.1.1 Definisi | 6 |
| 2.1.2 Faktor Risiko | 7 |
| 2.1.3 Patogenesis | 9 |
| 2.1.4 Kaskade Koagulasi | 11 |
| 2.1.4.1 Antitrombin | 14 |
| 2.1.4.2 Jalur Protein C | 15 |
| 2.1.4.3 Inhibitor Jalur <i>Tissu Factor</i> | 15 |
| 2.1.4.4 Sistem Fibrinolitik | 15 |
| 2.1.5 Diagnosis | 16 |
| 2.1.6 Terapi | 17 |
| 2.1.7 Pencegahan | 20 |
| 2.2 Antikoagulan Heparin | 23 |
| 2.2.1 Definisi | 23 |
| 2.2.2 Indikasi | 23 |
| 2.2.3 Farmakodinamik | 25 |
| 2.2.4 Farmakokinetik | 28 |
| 2.2.5 Posologi | 29 |
| 2.2.6 Efek Samping | 29 |
| 2.3 PPT dan PTTK | 31 |
| 2.3.1 PPT | 31 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3.2 PTTK | 33 |
| BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS | 34 |
| 3.1 Kerangka Teori | 34 |
| 3.2 Kerangka Konsep | 35 |
| 3.3 Hipotesis | 35 |
| BAB 4 METODE PENELITIAN | 36 |
| 4.1 Ruang Lingkup Penelitian | 36 |
| 4.2 Tempat dan Waktu Penelitian | 36 |
| 4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian | 36 |
| 4.4 Populasi dan Sampel Penelitian..... | 37 |
| 4.4.1 Populasi Target..... | 37 |
| 4.4.2 Populasi Terjangkau..... | 37 |
| 4.4.3 Sampel Penelitian..... | 37 |
| 4.4.3.1 Kriteria Inklusi | 37 |
| 4.4.3.2 Kriteria Eksklusi | 37 |
| 4.4.4 Metoda Sampling | 38 |
| 4.4.5 Besar Sampel..... | 38 |
| 4.5 Variabel Penelitian..... | 39 |
| 4.5.1 Variabel Bebas | 39 |
| 4.5.1 Variabel Terikat | 39 |
| 4.6 Definisi Operasional | 39 |
| 4.7 Cara Pengumpulan Data | 40 |

| | |
|---------------------------------|----|
| 4.7.1 Jenis Data..... | 40 |
| 4.7.2 Cara Kerja..... | 40 |
| 4.8 Alur Penelitian..... | 41 |
| 4.9 Analisis Data..... | 42 |
| 2.10 Etika Penelitian..... | 42 |
| BAB 5 HASIL PENELITIAN..... | 43 |
| 5.1 Analisis Sampel..... | 43 |
| 5.2 Analisis Inferensial..... | 44 |
| BAB 6 PEMBAHASAN..... | 48 |
| BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN..... | 51 |
| 7.1 Kesimpulan..... | 51 |
| 7.2 Saran..... | 51 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 52 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 1. Keaslian Penelitian | 4 |
| Tabel 2. Faktor – Faktor Pembekuan | 13 |
| Tabel 3. Resiko Thromboemboli | 22 |
| Tabel 4. Penyesuaian Dosis Heparin Terhadap Nilai APTT | 28 |
| Tabel 5. Karakteristik Umum Subyek..... | 43 |
| Tabel 6. Data Kelompok Heparin Intravena..... | 44 |
| Tabel 7. Data Kelompok Heparin Subkutan..... | 45 |
| Tabel 8. Hasil Rerata PPT | 45 |
| Tabel 9. Hasil Rerata PTTK..... | 46 |

DAFTAR GAMBAR

| | | |
|----------|---------------------------|----|
| Gambar 1 | : Kaskade Koagulasi | 13 |
| Gambar 2 | : Kadar Protrombin | 32 |
| Gambar 3 | : Kerangka Teori | 34 |
| Gambar 4 | : Kerangka Konsep | 35 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|----|
| Lampiran 1 <i>Frequency Table</i> | 58 |
| Lampiran 2 Daftar Pasien..... | 67 |
| Lampiran 3 <i>Ethical Clearance</i> | 68 |
| Lampiran 4 Surat Permohonan <i>Ethical Clearance</i> | 69 |
| Lampiran 5 Surat Permohonan Ijin Pengambilan Data..... | 70 |
| Lampiran 6 Surat Permohonan Ijin Penelitian | 71 |
| Lampiran 7 Biodata Peneliti..... | 72 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|------|--|
| DVT | : <i>Deep Vein Thrombosis</i> |
| EP | : <i>Emboli Pulmo</i> |
| UFH | : <i>Unfractionated Heparin</i> |
| LMWH | : <i>Low Molecular Weight Heparin</i> |
| APTT | : <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> |
| PTT | : <i>Partial Thromboplastin Time</i> |
| DIC | : <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i> |
| PTTK | : <i>Partial Thromboplastin Time with Kaolin</i> |
| PPT | : <i>Plasma Protrombin Time</i> |
| TFPI | : <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i> |
| INR | : <i>Internationalized Normalized Ratio</i> |
| HIT | : <i>Heparin Induced Thrombocytopenia</i> |
| LDUH | : <i>Low Dose Unfractionated Heparin</i> |
| ICU | : <i>Intensive Care Unit</i> |
| HCU | : <i>High Care Unit</i> |

ABSTRAK

Latar Belakang : Trombosis di Amerika Serikat merupakan penyebab kematian terbanyak. Sekitar 2 juta orang meninggal setiap tahunnya baik karena trombosis arteri maupun vena. Di Indonesia sendiri, kejadian penyakit yang disebabkan oleh trombosis, seperti stroke dan serangan jantung, memiliki angka kematian yang paling tinggi. Morbiditas penyakit ini juga cukup tinggi, salah satunya adalah *Deep Vein Thrombosis* (DVT) yang bisa berkomplikasi menjadi emboli paru. Profilaksis untuk DVT relatif mudah, yaitu dengan menggunakan antikoagulan heparin. Namun, kontrol terhadap dosis heparin juga harus diperhatikan karena bisa menyebabkan terjadinya perdarahan apabila dosis terlalu tinggi. Salah satu cara untuk memonitor kerja heparin adalah dengan menilai *Plasma Prothrombin Time* (PPT) dan *Partial Thromboplastin Time with Kaolin* (PTTK).

Tujuan : Untuk mengetahui pengaruh pemberian heparin intravena dan subkutan terhadap nilai PPT dan PTTK pada pencegahan DVT.

Metode : Desain penelitian ini adalah observasional analitik dengan rancangan *cross sectional* yang dilaksanakan dengan cara mengumpulkan data dari catatan medik RSUP dr. Kariadi Semarang. Jumlah sampel 20 pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dimana data yang di ambil yaitu nilai PPT dan PTTK pada pasein ICU/HCU yang diberikan antikoagulan heparin melalui intravena maupun subkutan. Data dideskripsikan dengan tabel dan dilakukan uji *chi-square*, *wilcoxon* dan *mann-whitney* dengan *SPSS for Windows 17*..

Hasil : Terdapat perbedaan yang tidak signifikan ($p=0,386$) antara nilai PPT sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena ($15,580 \pm 4,405$ detik vs $14,210 \pm 3,627$ detik). Sedangkan nilai PPT pada pemberian heparin subkutan didapatkan perbedaan yang tidak signifikan ($p=0,553$) antara sebelum dan sesudah pemberian heparin ($14,680 \pm 2,907$ detik vs $13,690 \pm 2,978$ detik). Dan terdapat perbedaan yang tidak signifikan ($p=0,646$) antara nilai PTTK sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena ($43,490 \pm 40,803$ detik vs $41,480 \pm 30,030$ detik). Sedangkan nilai PTTK pada pemberian heparin subkutan didapatkan perbedaan yang tidak signifikan ($p=0,203$) antara sebelum dan sesudah pemberian heparin ($31,110 \pm 11,157$ detik vs $43,040 \pm 20,008$ detik). Setelah selisih pada nilai PPT antara pemberian heparin intravena dan subkutan didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,832$). Dan selisih pada nilai PTTK antara pemberian heparin intravena dan subkutan didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,597$)

Kesimpulan : Terdapat perbedaan yang tidak bermakna pada nilai PPT dan PTTK antara pemberian heparin intravena dan subkutan pada pencegahan *Deep Vein Thrombosis*.

Kata kunci : DVT, PPT, PTTK, Antikoagulan heparin.

ABSTRACT

Background: *Thrombosis in the United States is the leading cause of death. About 2 million people die every year either because of an artery or vein thrombosis. In Indonesia, the incidence of diseases caused by thrombosis, such as stroke and heart attack, have the highest mortality rate. Morbidity of this disease is also quite high, one of them is Deep Vein Thrombosis (DVT) which can be a complicated to pulmonary embolism. Prophylaxis for DVT is relatively easy, by using the anticoagulant heparin. However, control of the dose of heparin must also be considered because it can cause bleeding if the dose is too high. One way to monitor the heparin was to assess the Plasma Prothrombin Time (PPT) and Partial Thromboplastin Time with Kaolin (PTTK).*

Objectives: *To determine the effect of intravenous and subcutaneous heparin distribution on the value of PPT and PTTK towards DVT prevention.*

Methods: *This design was observational - analytic with a cross sectional design by collecting data from the medical records in dr. Kariadi central hospital Semarang. 20 patients who has fulfill the inclusion and exclusion criteria, which the data taken was PPT and PTTK levels among ICU / HCU patients who has given the anticoagulant heparin in intravenously or subcutaneously. Data described in the table and performed by chi-square, Wilcoxon and Mann-whitney tests with SPSS for Windows 17.0.*

Results: *There is no significant difference ($p = 0.386$) between the value of the PPT before and after distribution of intravenous heparin (15.580 ± 4.405 seconds vs $14,210 \pm 3,627$ seconds). While, the distribution of subcutaneous heparin found no significant difference ($p = 0.553$) in the PPT between before and after distribution of heparin (14.680 ± 2.907 seconds vs. 13.690 ± 2.978 seconds). And there were no significant differences ($p = 0.646$) between the PTTK before and after intravenous heparin (43.490 ± 40.803 seconds vs. 41.480 ± 30.030 seconds). While the value of PTTK to the subcutaneous heparin given between before and after administration of heparin (31.110 ± 11.157 seconds vs. 43.040 ± 20.008 seconds) found no significant difference ($p = 0.203$) After the difference in PPT values between intravenous and subcutaneous administration of heparin, found no significant difference ($p = 0.832$). And the difference on the PTTK between intravenous and subcutaneous administration of heparin found no significant difference ($p = 0.597$)*

Conclusion: *There was no significant difference in the value of PPT and PTTK between the distribution of intravenous and subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis.*

Key words: *DVT, PPT, PTTK, anticoagulant heparin.*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Trombosis di Amerika Serikat merupakan penyebab kematian terbanyak. Sekitar 2 juta orang meninggal setiap tahunnya baik karena trombosis arteri maupun vena. Di Indonesia sendiri, kejadian penyakit yang disebabkan oleh trombosis, seperti stroke dan serangan jantung, memiliki angka kematian yang paling tinggi. Morbiditas penyakit ini juga cukup tinggi, salah satunya adalah *Deep Vein Thrombosis* (DVT) yang bisa berkomplikasi menjadi emboli paru.¹

DVT merupakan bekuan darah yang terjadi pada pembuluh darah. Biasanya DVT terjadi pada pembuluh darah tungkai bawah, seperti vena femoralis dan vena popliteal atau pembuluh darah dalam panggul. DVT sendiri merupakan kegawatdaruratan medis karena komplikasinya, yaitu emboli paru, sering menyebabkan kematian. DVT pada ekstremitas bawah yang tidak diobati memiliki angka kematian yang lebih tinggi daripada DVT pada ekstremitas atas.²

Sepuluh dari penyakit ini tidak menunjukkan gejala sehingga sering menyebabkan kesalahan diagnosa yang menyebabkan kematian penderita bila tidak dikenali dan diterapi dengan baik. Venografi merupakan *gold standard* diagnosis trombosis, akan tetapi karena sifatnya yang invasif, efek samping dan kesulitannya, maka penggunaan venografi bukan merupakan lini

pertama baku diagnostik standar. Di sinilah peran ultrasonografi yang non invasif, mudah dilakukan, murah dan tanpa efek samping. Ultrasonografi merupakan alat bantu diagnostik lini pertama pada penegakan diagnosis trombosis vena dan mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi.^{3,4}

Di Amerika, trombosis vena adalah komplikasi medis kedua terbanyak, penyebab peningkatan lama perawatan yang menyebabkan meningkatnya biaya pelayanan medis serta menjadi penyebab kematian ketiga terbanyak. Tanpa pencegahan trombosis, insidensi DVT yang diperoleh di rumah sakit secara objektif adalah 10-40% pada seluruh pasien pengobatan dan pembedahan, dan 40-60% pada operasi ortopedik mayor.^{4,5}

Profilaksis untuk DVT relatif mudah, yaitu dengan menggunakan heparin. Namun, kontrol terhadap dosis heparin juga harus diperhatikan karena bisa menyebabkan terjadinya perdarahan apabila dosis terlalu tinggi. Salah satu cara untuk memonitor kerja heparin adalah dengan menilai *Plasma Prothrombin Time* (PPT) dan *Partial Thromboplastin Time with Kaolin* (PTTK). *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. Strategi pencegahan terhadap trombosis ini perlu dilakukan terutama pada pasien dengan resiko sedang sampai tinggi.

Dalam penelitian ini akan dibahas mengenai efektivitas pemberian heparin secara intravena dan subkutan terhadap profilaksis DVT dan

hubungannya dengan kadar PPT dan PTTK sehingga dapat diketahui cara pencegahan terbaik.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian profilaksis heparin intravena lebih efektif untuk meningkatkan angka PPT dan PTTK dibandingkan subkutan dalam mencegah DVT?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian heparin intravena dan subkutan terhadap nilai PPT dan PTTK pada pencegahan DVT.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Membandingkan nilai PPT dan PTTK sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena.
- 2) Membandingkan nilai PPT dan PTTK sebelum dan sesudah pemberian heparin subkutan.
- 3) Mengetahui perbedaan nilai PPT dan PTTK sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena dan subkutan.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1) Dapat mengetahui manfaat heparin untuk profilaksis DVT

- 2) Memberikan alternatif cara pencegahan DVT untuk penderita beresiko.
- 3) Memberi masukan dalam memonitor efek samping perdarahan dalam pemberian antikoagulan pada profilaksis DVT.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Penelitian yang digunakan sebagai dasar penelitian KTI

| No | Peneliti | Judul | Hasil |
|----|--------------------------------------|--|--|
| 1 | <i>I A Campbell, at all, 2007</i> | <i>Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomized trial</i> | <i>For patients in the UK with deep vein thrombosis or pulmonary embolism and no known risk factors for recurrence, there seems to be little, if any, advantage in increasing the duration of anticoagulation from three to six months. Any possible advantage would be small and would need to be judged against the increased risk of hemorrhage associated with the longer duration of treatment with warfarin.</i> |
| 2 | <i>Florent Boutitie, at al, 2010</i> | <i>Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials</i> | <i>Three months of treatment achieves a similar risk of recurrent venous thromboembolism after stopping anticoagulation to a longer course of treatment. Unprovoked proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism have a high risk of recurrence whenever treatment is stopped</i> |

Tabel 1. Penelitian yang digunakan sebagai dasar penelitian KTI (Lanjutan)

| No | Peneliti | Judul | Hasil |
|----|--|---|---|
| 3 | <i>Meyer M Samama and Franz-Xaver Kleber, 2006</i> | <i>An update on prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients</i> | <i>Evidence from clinical studies has shown the benefits of thromboprophylaxis with LMWH (enoxaparin and dalteparin) or UFH for the prevention of VTE in at-risk medical patients. Thromboprophylaxis with LMWH is as effective as UFH at preventing VTE in this group of patients, but has a significantly better safety profile</i> |
| 4 | <i>Liong Ting, 2007</i> | <i>The Incidence of Deep Vein Thrombosis in ICU in Ethnic Chinese Population</i> | <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)</i> |

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Deep Vein Thrombosis*

2.1.1 Definisi

Trombosis adalah terbentuknya bekuan darah dalam pembuluh darah. Trombus atau bekuan darah ini dapat terbentuk pada vena, arteri, jantung atau mikrosirkulasi dan menyebabkan komplikasi akibat obstruksi atau emboli. Trombus terdiri dari fibrin dan sel-sel darah. Trombus terbagi 3 macam yaitu; merah (thrombus koagulasi), putih (thrombus aglutinasi) dan thrombus campuran. Trombus merah dimana sel trombosit dan lekosit tersebar rata dalam suatu massa yang terdiri dari eritrosit dan fibrin, biasanya terdapat dalam vena. Trombus putih terdiri atas fibrin dan lapisan trombosit, lekosit dengan sedikit eritrosit, biasanya terdapat dalam arteri. Bentuk yang paling banyak adalah bentuk campuran. Trombus vena adalah deposit intravaskuler yang tersusun atas fibrin dan sel darah merah disertai berbagai komponen trombosit dan lekosit.^{5,6,7}

DVT adalah suatu kondisi dimana terjadi gumpalan darah (trombus) yang sering terbentuk pada vena dalam terutama pada ekstremitas bawah dan jarang ditemukan pada ekstremitas atas. Dimana bekuan darah tersebut dapat menghambat aliran darah dari ekstremitas bawah ke jantung.⁵

2.1.2 Faktor Resiko

Beberapa faktor risiko terjadinya tromboemboli vena dapat dibagi menjadi 3 kelompok risiko yaitu faktor pasien, faktor medikal dan faktor hiperkoagulasi.^{5,7}

Faktor Pasien :

- 1) Usia > 40 thn
- 2) Immobilisasi
- 3) Obesitas
- 4) Riwayat menderita DVT/PE
- 5) Kehamilan
- 6) Masa nifas
- 7) Terapi estrogen dosis tinggi
- 8) Varises vena

Faktor Medikal/Surgikal :

- 1) Tindakan bedah mayor
- 2) Malignansi (khususnya pelvik, abdominal, metastasis)
- 3) Infark miokard
- 4) Stroke
- 5) Gagal nafas akut
- 6) Gagal jantung kongestif

- 7) Inflammatory bowel disease
- 8) Sindroma nefrotik
- 9) Penggunaan pacemaker
- 10) Fraktur pelvik, ekstremitas bawah
- 11) Polisitemia
- 12) Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- 13) Paraproteinemia
- 14) Sindroma Behcet's

Faktor Hiperkoagulasi :

- 1) Antibodi Antifosfolipid, Lupus Antikoagulan
- 2) Homocysteinemia
- 3) Disfibrinogenemia
- 4) Gangguan Myeloproliferatif
- 5) Defisiensi Antithrombin
- 6) Faktor V Leiden
- 7) Disseminated intravascular coagulation (DIC)
- 8) Gangguan plasminogen dan aktivasinya
- 9) Heparin induced thrombocytopenia (HIT)
- 10) Defisiensi protein C
- 11) Defisiensi protein S
- 12) Sindroma hiperviskositas

13) Mutasi gen protrombin 20210A

2.1.3 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 berada dalam keadaan cair, tetapi akan membentuk bekuan jika teraktivitas atau terpapar dengan suatu permukaan.^{6,8}

Pada tahun 1856, Virchow mengungkapkan suatu triad yang merupakan dasar terbentuknya trombus, yang dikenal sebagai Triad Virchow dan terdiri dari:⁶

- 1) Gangguan pada aliran darah yang mengakibatkan stasis.
- 2) Gangguan pada keseimbangan antara prokoagulan dan antikoagulan yang menyebabkan aktivitas faktor pembekuan.
- 3) Gangguan pada dinding pembuluh darah (endotel) yang menyebabkan prokoagulan.

Trombosis terjadi jika keseimbangan antara faktor trombogenik dan mekanisme protektif terganggu. Faktor trombogenik meliputi: ⁶

- 1) Gangguan sel endotel
- 2) Terpapar subendotel akibat hilangnya sel endotel
- 3) Aktivitas trombosit atau interaksinya dengan kolagen sub endotel atau faktor von Willebrand

- 4) Aktivitas koagulasi
- 5) Terganggu fibrinolisis
- 6) Stasis

Sistem koagulasi tersebut terdiri dari dua komponen, yaitu komponen seluler dan komponen molekuler. Komponen seluler adalah trombosit, sel endotel, monosit dan eritrosit, sedangkan komponen molekuler adalah faktor-faktor koagulasi dan inhibitorynya, faktor fibrinolisis dan inhibitorynya, protein adhesif, protein interseluler, acute-phase proteins, immunoglobulin, ion kalsium, fosfolipid, prostaglandins dan beberapa sitokin lain. Meskipun begitu, protein-protein koagulasi adalah komponen inti dari sistem hemostasis.^{7,9}

Koagulasi mempunyai 3 fase yang sama dengan trombosis, yaitu:⁸

- 1) Pembentukan agregat trombosit yang longgar dan sementara pada tempat luka. Trombosit akan mengikat kolagen pada tempat luka pembuluh darah dan diaktifkan oleh trombin yang terbentuk dalam kaskade peristiwa koagulasi pada tempat yang sama, atau oleh ADP yang dilepaskan trombosit aktif lainnya. Pada pengaktifan, trombosit akan berubah bentuk dan dengan adanya fibrinogen, trombosit kemudian mengadakan agregasi sehingga terbentuk sumbat hemostatik (pada hemostasis) atau trombus (pada trombosis)
- 2) Pembentukan jaring fibrin yang terikat dengan agregat trombosit sehingga terbentuk sumbat hemostatik atau trombus yang lebih stabil
- 3) Pelarutan parsial atau oral agregat hemostatik atau trombus oleh plasmin

Tindakan bedah sering mengganggu keseimbangan sistem ini yang dapat menyebabkan kecenderungan terjadinya trombosis ataupun perdarahan. Beberapa jam setelah operasi terdapat peningkatan tissue factor, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) dan vWF yang menyebabkan hiperkoagulasi dan hipofibrinolitik. Selain tindakan bedah, banyak faktor risiko klinis lain yang dapat menyebabkan gangguan yaitu immobilisasi, infeksi, kanker (keganasan) dan obat-obatan, dan juga berbagai macam faktor perioperatif seperti hipotermia, asidosis metabolik, penggunaan volume expander dan sirkulasi ekstrakorporeal.^{9,10}

2.1.4 Kaskade Koagulasi

Ada dua lintasan yang membentuk bekuan fibrin, yaitu lintasan intrinsik dan ekstrinsik. Kedua lintasan ini tidak bersifat independen sebagaimana diperkirakan sebelumnya. Meskipun demikian, perbedaan yang artifisial ini tetap dipertahankan dalam uraian berikut ini untuk memudahkan deskripsinya.⁸

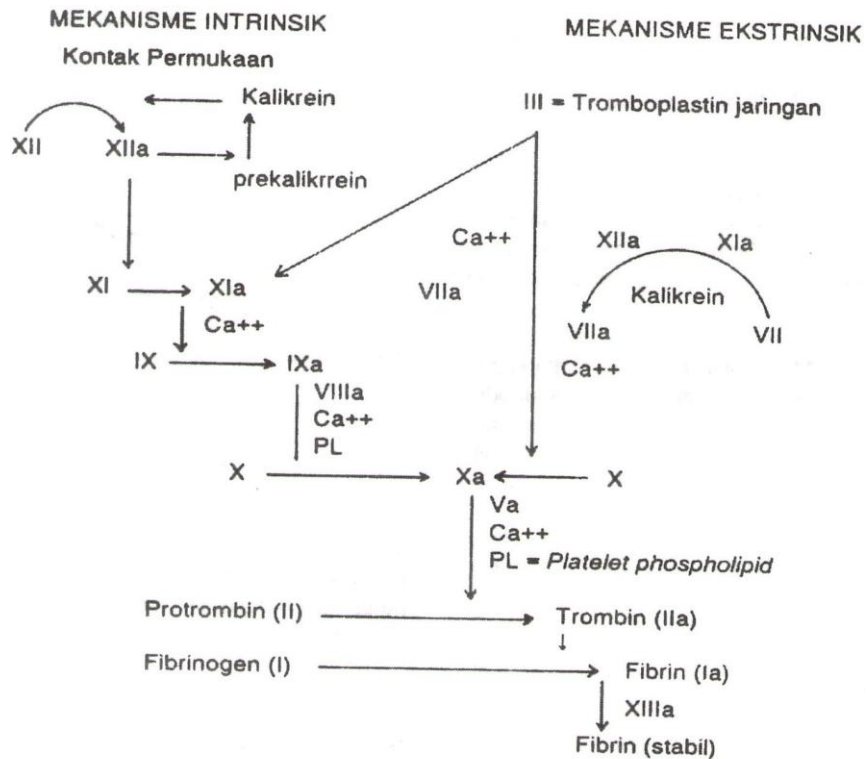
Dalam garis besar proses pembekuan darah berjalan melalui 3 tahap: ¹¹

- 1) Pembentukan tromboplastin
- 2) Perubahan protrombin menjadi trombin
- 3) Perubahan fibrinogen menjadi fibrin

Pada mekanisme ekstrinsik, tromboplastin jaringan (faktor III, berasal dari jaringan yang rusak) akan bereaksi dengan faktor VIIa yang dengan adanya kalsium (faktor IV) akan mengaktifkan faktor X. Faktor Xa bersama-sama faktor

Va, ion kalsium dan fosfolipid trombosit akan mengubah protombin menjadi trombin. Oleh pengaruh thrombin, fibrinogen (faktor I) akan diubah menjadi fibrin monomer (faktor Ia) yang tidak stabil. Fibrin monomer, atas pengaruh faktor XIIIa akan menjadi stabil dan resisten terhadap enzim proteolitik misalnya plasmin.¹²

Pada mekanisme intrinsik, semua faktor yang diperlukan untuk pembekuan darah berada di dalam darah. Pembekuan dimulai bila faktor Hageman (faktor XII) kontak dengan suatu permukaan yang bermuatan negatif, misalnya kolagen subendotel pembuluh darah yang rusak. Reaksi tersebut dipercepat dengan pembentukan kompleks antara faktor XII, faktor Fitzgerald dan prekalkren. Faktor XIIa selanjutnya akan mengaktifasi faktor XI, dan faktor XIa bersama ion kalsium (Ca^{2+}) akan mengaktifasi faktor IX. Faktor IX aktif, bersama-sama faktor VIII, ion kalsium dan fosfolipid akan mengaktifkan faktor X. Urutan mekanisme pembentukan darah selanjutnya sama seperti yang terjadi pada mekanisme ekstrinsik.¹²



Gambar 1. Kaskade Koagulasi

Tabel 2. Faktor-faktor untuk pembekuan

| Faktor | Nama Umum |
|--------|---|
| I | Fibrinogen |
| II | Protrombin |
| III | Tromboplastin jaringan |
| IV | Ca ⁺⁺ |
| V | Faktor labil, Proakselerin, Ac-globulin |
| VII | Faktor stabil, Prokonvertin, Akselerator konversi protrombin serum (SPCA) |
| VIII | Globulin antihemofilik (AHG), faktor A antihemofilik |
| IX | Faktor Christmas, Komponen tromboplastin plasma (PTC), faktor B antihemofilik |

Tabel 2. Faktor-faktor untuk pembekuan darah (lanjutan)

| Faktor | Nama Umum |
|--------|--|
| X | Faktor Stuart-Prower |
| XI | Anteseden tromboplastin plasma (PTA), faktor C antihemofilik |
| XII | Faktor Hageman |
| XIII | Faktor penstabil fibrin |
| HMW-K | Faktor Fitzgerald, kininogen dengan berat molekul tinggi |
| Pre-K | Prekalikrein, faktor Fletcher |
| vWf | Faktor von Willebrand |

Beberapa fungsi trombin adalah sebagai berikut : ¹³

- 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.

2.1.4.1 Antitrombin

Empat inhibitor yang terdapat secara alami, ditemukan di dalam plasma normal. Inhibitor yang paling penting adalah antitrombin III (yang sering hanya disebut antitrombin) yang turut memberikan kurang-lebih 75% dari aktivitas antitrombin. 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.^{8,13}

2.1.4.2 Jalur Protein C

Protein C terikat pada trombodulin pada permukaan sel endotel dimana zat ini diaktivasi oleh thrombin. Protein C aktif, menginaktivasi faktor pembekuan V dan VIII sehingga menghambat kecepatan aktivasi protrombin dan faktor X. 12

2.1.4.3 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. 13

2.1.4.4 Sistem Fibrinolitik

Peran fibrinolitik merupakan pelengkap system pembekuan darah. Dimana terdapat persamaan antara mekanisme fibrinolitik dan mekanisme pembekuan. Pada keduanya bahan inaktif diubah menjadi enzim aktif dengan kemampuan proteolitik. Pengaktifan faktor XII

memulai kedua mekanisme tersebut. Enzim proteolitik yang aktif sebagai hasil aktivasi mekanisme fibrinolitik disebut plasmin. 11

In vitro plasmin mempunyai beberapa kekhususan terhadap berbagai substrat dan pada keadaan fibrinolisis patologis dapat memecah fibrinogen dan faktor pembekuan lain terutama faktor V, VII dan fibrin itu sendiri. Bahan inaktif plasmin ialah plasminogen, dimana plasminogen ini diaktifkan oleh pengaruh suatu aktivator yaitu aktivator fibrinolitik dan aktivator tersebut di dalam darah terdapat dalam bentuk inaktif-proaktivator. 11

2.1.5 Diagnosis

Tromboemboli vena dapat bermanifestasi sebagai deep vein trombosis (DVT) ataupun emboli paru. Diagnosis DVT secara klinis sulit dipercaya, karena 75% pasien yang disangkakan DVT ternyata tidak menderita DVT. Diagnosis pasti DVT hanya dapat ditegakkan dengan venografi, dimana sensitifitas dan spesifisitas mencapai 100%. Kelemahan venografi adalah tindakan invasif dan mempunyai efek samping phlebitis dan pembentukan trombosis, oleh karena itu venografi tidak digunakan sebagai alat bantu pertama dalam mendiagnosis DVT.^{10,30}

D-dimer dapat dipakai sebagai pemeriksaan penunjang, apalagi bila dikombinasi dengan pemeriksaan ultrasonografi dengan nilai prediksi negatif

yang baik sehingga hasil negatif benar-benar dapat menyingkirkan diagnosis DVT. Akan tetapi, pemeriksaan D-dimer tidak begitu akurat pada pasien dengan malignansi dan kehamilan atau pada pasien paska operatif, hal ini disebabkan pada pasien malignansi, hamil dan paska operatif nilai D-dimer dapat meningkat meskipun tanpa adanya DVT. Oleh karena itu, pada pasien dengan malignansi, kehamilan dan paska operatif sangat dianjurkan untuk mengkombinasi pemeriksaan D-dimer dengan ultrasonografi.^{15,30}

Kombinasi dari pencitraan B-mode dan Doppler pada satu instrumen, duplex, awalnya dilakukan sebagai penunjang diagnosis pada pembuluh darah arteri. Selain itu, ternyata ultrasonografi duplex juga dapat digunakan untuk mengetahui adanya obstruksi dan refluks vena. Selama lebih dari 25 tahun, kualitas teknologi pencitraan B-mode meningkat secara dramatis. Tampilan dengan kode warna juga power doppler banyak terdapat pada hampir semua instrumen, kedua mode ini sangat membantu dalam menentukan lokasi vena dan menegaskan defek intraluminal.^{10,15,30}

2.1.6 Terapi

Antikoagulan digunakan untuk mencegah pembekuan darah dengan jalan menghambat pembentukan atau menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah. Atas dasar ini antikoagulan diperlukan untuk mencegah terbentuk dan meluasnya trombus dan emboli, maupun untuk mencegah bekunya *in vitro* pada pemeriksaan laboratorium atau transfuse.¹²

Pada trombosis vena dalam diperlukan terapi dengan antikoagulan sistemik seperti heparin dan warfarin. Mekanisme kerja utama heparin adalah meningkatkan kerja antitrombin III sebagai inhibitor faktor pembekuan dan melepaskan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) dari dinding pembuluh darah. Terapi ini diberikan dengan bolus 80 iu/kgBB intravena dilanjutkan dengan infuse 18 iu/kgBB/jam dengan pemantauan nilai *Activated Partial thromboplastin time* (APTT) sekitar 6 jam setelah bolus untuk mencapai target APTT 1,5-2,5 kali nilai kontrol dan kemudian dipantau sedikitnya setiap hari. Sebelum memulai terapi heparin, APTT, masa protrombin (*protrombin time*/PT) dan jumlah trombosit harus diperiksa, terutama pada pasien dengan resiko perdarahan yang tinggi atau dengan gangguan hati atau ginjal. Selain itu metode pemberian subkutan dua kali sehari juga efektif. Pada tahun 1991 Cruikshank dkk mempublikasikan normogram standar untuk dosis heparin. Menurut protokol ini, pasien diberikan bolus inisial 5000 U UFH diikuti dengan 1280 U/jam UFH. Dosis heparin dititrasi menurut nilai aPTT selanjutnya. Pada penelitian Cruikshank tersebut nilai aPTT sasaran tercapai dalam 24 sampai 48 jam. Untuk sebagian besar pasien dengan DVT, heparin harus diberikan ≥ 5 hari dan tidak dihentikan sampai INR (*internationalized normalized ratio*) pada kisaran terapeutik ≥ 2 hari.^{6,14,15}

Low Molecular Weight Heparin (LMWH) juga efektif terhadap DVT, bila dibandingkan dengan UFH, maka LMWH lebih mempunyai keuntungan

yaitu pemberian subkutan satu atau dua kali sehari dengan dosis yang sama dan tidak memerlukan pemantauan laboratorium. Akan tetapi, dalam keadaan klinis tertentu seperti pada obesitas, pasien dengan BB kurang dari 50 kg, gagal ginjal kronis, kehamilan, bila dianggap perlu, dapat diperiksa antifaktor Xa untuk menentukan dosis LMWH dengan kisaran terapi 0,3-0,7 iu. Oleh karena LMWH merupakan antikoagulan yang efektif, aman dan tidak perlu monitoring yang ketat untuk tatalaksana trombosis vena dalam, maka dikembangkan pemakaian LMWH secara mandiri bagi pasien rawat jalan, tanpa perlu dirawat inap di rumah sakit.^{16,17,19}

Warfarin adalah antikoagulan oral yang paling sering digunakan untuk tatalaksana jangka panjang DVT. Warfarin sendiri merupakan antagonis vitamin K yang menghambat produksi faktor II, VII, IX dan X, protein C dan protein S. Efek warfarin dimonitor dengan pemeriksaan *protrombin time* (PT) dan diekspresikan sebagai *internationalized normalized ratio* (INR). Terapi warfarin harus dimulai segera setelah PTT berada pada level terapeutik, baiknya dalam 24 jam setelah inisiasi terapi heparin. Sasaran INR yang ingin dicapai adalah 2.0 sampai 3.0. Dosis inisial warfarin adalah 5 mg dan biasanya mencapai INR sasaran pada hari ke-4 terapi. Dosis warfarin selanjutnya harus di individualisasi menurut nilai INR.²² Terapi trombolitik jarang diindikasikan untuk DVT, biasanya diberikan pada pasien dengan DVT iliofemoral yang ekstensif dan risiko rendah terhadap

perdarahan. Kontraindikasi absolut untuk terapi trombolitik adalah perdarahan internal aktif, stroke dalam kurun waktu 2 bulan belakangan, abnormalitas intrakranial, hipertensi berat tidak terkontrol dan adanya kelainan diatesis perdarahan. Kontraindikasi relatif terhadap terapi trombolitik adalah tindakan bedah mayor atau persalinan pervaginam dalam kurun waktu 10 hari sebelumnya, riwayat perdarahan gastrointestinal, tekanan darah sistolik >180 mmHg atau diastolik ≥ 110 mmHg, kehamilan, usia >75 tahun dan hemorrhagic diabetic retinopathy.^{15,16}

Sedangkan terapi untuk emboli paru juga menggunakan unfractionated heparin atau LMWH dengan dosis dan cara pemberian yang sama dengan terapi DVT. Trombolitik diindikasikan pada pasien dengan emboli paru masif, adanya syok kardiogenik atau keadaan hemodinamik tidak stabil. Trombolitik yang dipakai adalah streptokinase, urokinase, dan tissue plasminogen activator. Streptokinase diberikan bolus 250.000 IU diikuti bolus 100.000 U/jam selama 24 jam. Bila trombolitik gagal, maka dapat dilakukan transvenous catheter embolectomy atau open surgical embolectomy.¹⁸

2.1.7 Pencegahan

Strategi pencegahan yang ada sekarang ini adalah ambulasi dini, *graduated compression stockings*, *pneumatic compression devices* dan antikoagulan seperti warfarin, UFH subkutan, dan LMWH. Mengingat sebagian

besar tromboemboli vena bersifat asimtomatik atau tidak disertai gejala klinis yang khas, biaya yang tinggi jika terjadi komplikasi dan resiko kematian akibat emboli paru yang fatal, pencegahan trombosis atau tromboprolifaksis harus dipertimbangkan pada kasus-kasus yang mempunyai resiko terjadinya tromboemboli vena.^{6,24}

Terapi inisial menunjukkan bahwa 50% kasus DVT mulai terbentuk pada saat operasi dan 25% terjadi dalam kurun waktu 72 jam setelah operasi. Oleh karena itu, penting untuk memulai profilaksis sebelum dilakukan induksi anestesi pada pasien risiko menengah sampai risiko tinggi. Graduated compression stocking dan pneumatic compression devices dapat dipasang sebelum operasi. Pemberian LMWH atau UFH juga dapat diberikan sebelum operasi pada pasien risiko tinggi.²⁵

Untuk mencegah tromboemboli vena, seperti tercantum pada tabel 4. Dapat diberikan *Low Dose Unfractionated Heparin* (LDUH), yaitu UFH 5.000 iu subkutan setiap 8-12 jam yang dimulai 1-2 jam sebelum operasi; ADH yaitu UFH subkutan setiap 8 jam, mulai sekitar 3.500 iu sk dan disesuaikan \pm 500 iu dengan target nilai aPTT normal tinggi, atau LMWH/heparinoid yang dapat diberi sesuai dengan jenis operasi dan resiko tromboemboli prosedur tersebut.⁶

Tabel 3. Resiko Tromboemboli pada Pasien yang Menjalani Operasi Tanpa Profilaksis

| Derajat Resiko | DVT Betis (%) | DVT Proksimal (%) | EP (klinis) (%) | EP Fatal (%) | Pencegahan |
|---|--------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|
| Resiko rendah Operasi minor pada pasien usia < 40 tahun tanpa faktor resiko tambahan | 2 | 0,4 | 0,2 | 0,002 | Tidak ada terapi khusus, mobilisasi agresif |
| Resiko sedang Operasi minor pada pasien dengan faktor resiko tambahan Operasi bukan mayor pada pasien 40-60 tahun tanpa faktor resiko tambahan Operasi mayor pada pasien < 40 tahun tanpa faktor resiko tambahan | 10-20 | 2-4 | 1-2 | 0,1-0,4 | LDUH / 12 jam, LMWH, ES atau IPC |
| Resiko tinggi Operasi bukan mayor pada pasien > 60 tahun atau dengan faktor resiko tambahan Operasi mayor pada pasien > 40 tahun atau dengan faktor resiko tambahan | 20-40 | 4-8 | 2-4 | 0,4-1,0 | LDUH / 8 jam, LMWH, atau IPC |
| Resiko sangat tinggi Operasi mayor pada pasien > 40 tahun + riwayat tromboemboli vena, kanker atau hypercoagulable state molekular, artroplasti panggul atau lutut, operasi fraktur panggul, trauma mayor, cedera tulang belakang (<i>spinal cord injury</i>) | 40-80 | 10-20 | 4-10 | 0,2-5 | LMWH, antikoagulan oral, IPC/ES + LDUH/LMWH, atau ADH |

2.2 Antikoagulan Heparin

2.2.1 Definisi

Heparin merupakan mukopolisakarida (glukosa-minoglukan) yang terdiri dari glukosamin sulfat dan asam glukuronat. Penelitian mengenai efektifitas heparin dan antikoagulan oral, telah dimulai sejak tahun 1960. Kemudian, telah banyak dilakukan penelitian-penelitian untuk menentukan dosis dan lama pemberian antikoagulan pada pengobatan dan pencegahan timbulnya trombosis. Trombosis berulang dapat terjadi 20% pada kelompok yang tidak mendapat heparin, dan hanya 6,7% pada kelompok yang mendapatkan heparin pada masa *follow up* selama 6 bulan.¹⁹

Heparin dalam keadaan normal terdapat sebagai kompleks makromolekul bersama histamine dalam sel mast. Peranan fisiologik heparin belum diketahui seluruhnya, akan tetapi pelepasannya ke dalam darah yang tiba-tiba pada syok anafilaktik menunjukkan bahwa heparin mungkin berperan dalam reaksi imunologik sehingga ada yang menyebutkan bahwa, daripada sebagai antikoagulan, tujuan utama dari sekresi heparin adalah untuk pertahanan terhadap bakteri dan material asing.³²

2.2.2 Indikasi

Secara farmakologis, heparin berfungsi sebagai antikoagulan yang mempunyai efek langsung sebagai antitrombin III, akan tetapi juga dapat melepaskan plasminogen aktifator jaringan dan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) dari endotel. TPFPI ini dapat menekan/menetralsir pembentukan faktor

pembekuan Xa, sehingga tidak terjadi pembekuan. Dan selain itu heparin mempunyai berat molekul yang cukup besar sehingga tidak bisa melewati membran, tidak bias diserap usus, dan tidak dapat melewati plasenta. Dengan demikian heparin hanya dapat diberikan secara intravena atau subkutan.¹⁹

Heparin merupakan satu-satunya antikoagulan yang diberikan secara parenteral dan merupakan obat terpilih bila diperlukan efek yang cepat, misalnya untuk emboli paru dan *deep vein thrombosis* (DVT). Ini juga digunakan untuk profilaksis tromboemboli vena selama operasi dan untuk mempertahankan sirkulasi ekstrakorporal (misalnya mesin dialisis) untuk mencegah trombosis. Heparin dipakai pada bedah jantung menggunakan cardiac bypass, bedah vaskuler, dan coronary angioplasti, pada pasien dengan sten arteri koroner, juga pada pasien-pasien dengan DIC. Heparin merupakan antikoagulan pilihan untuk mengobati perempuan hamil dengan katub jantung prostetik atau tromboembolisme vena, karena tidak melewati plasenta. Heparin dipakai pada bedah jantung terbuka untuk mencegah pembekuan darah dan pada klien gawat darurat yang menderita DIC.^{33,34}

Low Molecular Weight Heparin (LMWH) juga efektif terhadap DVT, bila dibandingkan dengan UFH, maka LMWH lebih mempunyai keuntungan yaitu pemberian subkutan satu atau dua kali sehari dengan dosis yang sama dan tidak memerlukan pemantauan laboratorium. Keuntungan lain dari LMWH adalah lebih rendahnya insiden trombositopenia yang diinduksi heparin, dan

kemungkinan lebih rendahnya risiko perdarahan dan osteopenia, frekuensi pemberian kurang dibandingkan heparin standar. Akan tetapi, dalam keadaan klinis tertentu seperti pada obesitas, pasien dengan BB kurang dari 50 kg, gagal ginjal kronis, kehamilan, bila dianggap perlu, dapat diperiksa antifaktor Xa untuk menentukan dosis LMWH dengan kisaran terapi 0,3-0,7 iu. Oleh karena LMWH merupakan antikoagulan yang efektif, aman dan tidak perlu monitoring yang ketat untuk tatalaksana trombosis vena dalam, maka dikembangkan pemakaian LMWH secara mandiri bagi pasien rawat jalan, tanpa perlu dirawat inap di rumah sakit.^{12,16,17,19}

2.2.3 Farmakodinamik

Heparin diberikan untuk gangguan tromboembolik akut, mencegah pembentukan trombus dan embolisme. Obat ini dipakai dengan efektif pada DIC, yang menyebabkan trombus multipil pada pembuluh darah kecil. Kadar PT harus berada 1,5 sampai 2 kali nilai normal untuk berfungsi sebagai terapeutik. Tingkat PT yang lebih tinggi biasanya diperlukan untuk klien yang memiliki katup jantung prostetik, penyakit katup jantung, dan emboli berulang.²²

Heparin dapat membatasi pembentukan bekuan darah dan meningkatkan proses fibrinolisis. Mekanisme kerja heparin adalah dengan mengikat antitrombin III membentuk kompleks yang lebih berafinitas lebih besar dari antitrombin III sendiri, terhadap beberapa faktor pembekuan aktif, terutama thrombin dan faktor Xa. Sediaan LMWH (<6000) beraktivitas anti-Xa kuat dan

sifat antitrombin sedang; sedangkan sediaan heparin dengan dengan berat molekul tinggi (>25.000) beraktivitas antitrombin kuat dan aktivitas anti-Xa yang sedang.³⁴

Dosis kecil heparin dengan AT-III menginaktivasi faktor Xa dan mencegah pembekuan dengan mencegah perubahan protrombin menjadi thrombin. Heparin dengan jumlah yang lebih besar bersama AT-III menghambat pembekuan dengan menginaktivasi thrombin dan faktor-faktor pembekuan sebelumnya, sehingga mencegah perubahan fibrinogen menjadi fibrin. Heparin juga menginaktivasi faktor XIIIa dan mencegah terbentuknya bekuan fibrin yang stabil.³⁴

Terapi ini diberikan dengan bolus 80 iu/kgBB intravena dilanjutkan dengan infuse 18 iu/kgBB/jam dengan pemantauan nilai *Activated Partial thromboplastin time* (APTT) sekitar 6 jam setelah bolus untuk mencapai target APTT 1,5-2,5 kali nilai kontrol dan kemudian dipantau sedikitnya setiap hari. Sebelum memulai terapi heparin, APTT, masa protrombin (*protrombin time/PT*) dan jumlah trombosit harus diperiksa, terutama pada pasien dengan resiko perdarahan yang tinggi atau dengan gangguan hati atau ginjal. Selain itu metode pemberian subkutan dua kali sehari juga efektif. Pada tahun 1991 Cruikshank dkk mempublikasikan normogram standar untuk dosis heparin. Menurut protokol ini, pasien diberikan bolus inisial 5000 U UFH diikuti dengan 1280 U/jam UFH. Dosis heparin dititrasi menurut nilai aPTT selanjutnya. Pada penelitian Cruikshank tersebut nilai aPTT sasaran tercapai dalam 24 sampai

48 jam. Untuk sebagian besar pasien dengan DVT, heparin harus diberikan ≥ 5 hari dan tidak dihentikan sampai INR (internationalized normalized ratio) pada kisaran terapeutik ≥ 2 hari.^{6,14,15}

Heparin intravena memiliki permulaan kerja yang cepat, puncaknya tercapai dalam beberapa menit (5-10 menit), dan lama kerjanya singkat. Setelah suatu dosis heparin IV, waktu pembekuan akan kembali ke normal dalam 2-6 jam. Sedangkan heparin subkutan diabsorpsi lebih lambat melalui pembuluh darah ke dalam jaringan lemak. Heparin subkutan memiliki permulaan kerja yang lebih lambat, yaitu baru terlihat efeknya setelah 20-60 menit. Puncaknya tercapai setelah 2 jam dan memiliki lama kerja yang lebih panjang dari heparin intravena, yaitu sekitar 8-12 jam.^{34,35}

Agar obat efektif mencegah pembekuan dan tidak menimbulkan perdarahan maka diperlukan penentuan dosis yang tepat, pemeriksaan darah berulang dan tes laboratorium yang dapat dipercaya hasilnya. Saat ini telah terbukti bahwa pemberian dosis kecil heparin subkutan untuk mencegah emboli vena tidak memerlukan pemeriksaan darah berulang. Berbagai tes yang dianjurkan untuk memonitor pengobatan dengan heparin adalah: waktu pembekuan darah (whole blood clotting time), *Partial Thromboplastin Time with Kaolin* (PTTK) dan *Plasma Protrombin Time* (PPT). Dimana heparin memperpanjang waktu pembekuan darah, PTTK dan PPT.^{34,35}

Tabel 4. Penyesuaian Dosis Heparin Terhadap Nilai APTT ¹⁹

| Nilai aPTT | Dosis Heparin |
|---------------------------------|--|
| aPTT < 35" (< 1,2 x kontrol) | Tingkatkan infus 4 U/kgBB/jam |
| aPTT 35-45" (1,2-2,5 x kontrol) | Tingkatkan infus 2 U/kgBB/jam |
| aPTT 46-70" (1,5-2,5 x kontrol) | Tidak ada perubahan |
| aPTT 71-90" (2,5-3 x kontrol) | Kurangi kecepatan infuse |
| aPTT > 90" (> 3 x kontrol) | Stop infus, ditunda pemberian selama 4 jam |

2.2.4 Farmakokinetik

Heparin tidak diabsorpsi dengan baik oleh mukosa gastrointestinal, dan banyak yang dihancurkan oleh heparinase, suatu enzim hepar. Oleh karena itu heparin diberikan secara parenteral, baik subkutan untuk mencegah antikoagulan atau secara intravena (bolus atau infus) untuk mendapatkan respon yang cepat. Waktu paruh heparin tergantung pada dosis, dosis tinggi memperpanjang waktu paruhnya. Waktu paruh heparin 1 sampai 2 hari. Masa paruhnya tergantung dari dosis yang digunakan, suntikan IV 100, 400, atau 800 unit/kgBB memperlihatkan masa paruh masing-masing kira-kira 1, 2 dan 5 jam. Terdapat variasi individual dalam efek antikoagulan yang ditimbulkan maupun dalam kecepatan klirens obat. Bisa timbul perdarahan, terutama bila obat yang juga sangat mudah berikatan dengan protein diberikan pada klien bersamaan dengan warfarin. Penyakit ginjal dan hepar memperpanjang waktu paruh heparin.

Heparin di metabolisme menjadi metabolit inaktif yang di keluarkan melalui ginjal dan empedu.^{12,18,20,21}

2.2.5 Posologi

Untuk pengobatan tromboemboli vena dimulai dengan satu suntikan bolus 5000 U, diikuti dengan 1200-1600 U/jam yang diberikan melalui infus IV. Dimana pada hakekatnya dosis ditentukan berdasarkan masa pembekuan. Dan pada pasien yang tidak mencapai kadar terapeutik dalam 24 jam pertama, risiko kambuhnya tromboemboli lebih besar.^{12,34}

Pada infus intravena untuk orang dewasa heparin 20.000-40.000 unit dilarutkan dalam 1 liter larutan glukosa 5 % atau NaCl 0,9% dan diberikan dalam 24 jam. Kecepatan infus didasarkan pada nilai APTT. Komplikaasi perdarahan umumnya lebih jarang terjadi dibandingkan pemberian secara intermiten. Untuk anak dimulai dengan 50 unit/kgBB tiap 4 jam.³⁴

Pada pencegahan trombosis vena dalam dan tromboemboli, dapat juga digunakan heparin dosis rendah yang disarankan 5000 U heparin diberikan secara subkutan tiap 8-12 jam.¹²

2.2.6 Efek Samping

Bahaya utama pemberian heparin adalah perdarahan. Meskipun dahulu dilaporkan perdarahan terjadi 1% - 33% pasien yang mendapatkan heparin, penelitian akhir-akhir ini pada pasien tromboemboli vena yang mendapat heparin IV terjadi pada kurang dari 3% pasien. Insidens perdarahan tidak meningkat pada pasien yang mendapat heparin berat molekul rendah.¹²

Dalam hal ini perdarahan kadang-kadang disebabkan oleh operasi baru, adanya trauma, penyakit tukak peptik, atau gangguan fungsi trombosit. Terjadinya perdarahan dapat dikurangi dengan:¹²

- 1) Mengawasi/mengatur dosis obat
- 2) Menghindari penggunaan bersamaan dengan obat yang mengandung aspirin
- 3) Seleksi pasien
- 4) Memperhatikan kontraindikasi pemberian heparin.

Selain itu terjadi reaksi hipersensitif antara lain berupa menggigil, demam, urtikaria atau syok anafilaksis. Karena heparin berasal dari jaringan hewan, maka harus digunakan secara hati-hati pada pasien alergi.¹²

Pada penggunaan jangka panjang dapat terjadi mialgia, nyeri tulang, dan osteoporosis. Osteoporosis dan fraktur spontan dapat terjadi bila dosis melebihi 20.000 unit/hari diberikan selama 4 bulan atau mungkin kurang. Kadang-kadang terjadi trombositopenia ringan yang bersifat sementara dapat terjadi pada 25% pasien dan pada 5% pasien dapat terjadi trombositopenia berat. Dimana trombositopenia ringan terjadi akibat agregasi trombosit yang diinduksi heparin dan trombositopenia berat akibat terbentuknya antibody antiplatelet. Dan juga nekrosis kulit yang kadang-kadang cukup berat dapat terjadi pada tempat penyuntikan SK.¹²

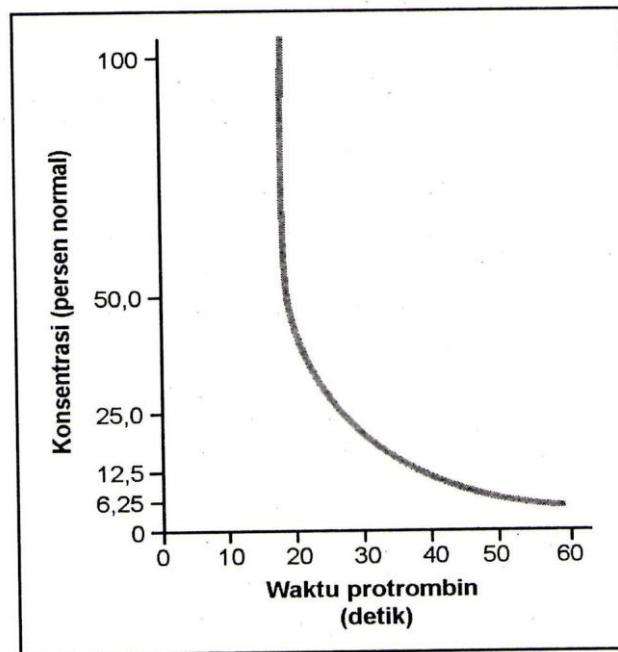
2.3 *Plasma Prothrombin Time (PPT) Test dan Partial Thromboplastin Time with Kaolin (PTTK) Test*

2.3.1 *Plasma Prothrombin Time (PPT) Test*

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.²³

Plasma Prothrombin Time (PPT) test adalah suatu pemeriksaan untuk menilai faktor ekstrinsik pembekuan darah. Tes PPT digunakan untuk, mengetahui adanya kelainan perdarahan dan lebih spesifik untuk menilai faktor VII, V, dan X, prothrombin, dan fibrinogen.^{23,26}

Normalnya nilai PPT adalah 11-15 detik. Di setiap laboratorium, kurva yang menunjukkan hubungan antara kadar protrombin dengan waktu protrombin, seperti yang terlihat pada Gambar 2, dibuat sesuai dengan metode yang dipakai sehingga protrombin dalam darah dapat dihitung.²⁷



Gambar 2. Hubungan kadar protrombin dalam darah dengan “waktu protrombin”.

Faktor yang mempengaruhi hasil PPT adalah:³¹

- 1) Sampel darah membeku
- 2) Membiarkan sampel darah sitrat disimpan pada suhu kamar selama beberapa jam
- 3) Diet tinggi lemak (memendekan PPT)
- 4) Penggunaan alkohol (pemanjangan PPT)

2.3.2 *Partial Thromboplastin Time with Kaolin (PTTK) Test*

Partial Thromboplastin Time with Kaolin (PTTK) test merupakan uji skrining untuk menilai faktor intrinsik pembekuan darah, terutama menilai faktor XII, XI, VIII, dan IX. Tes ini dilakukan setelah preinkubasi plasma selama 10 menit dengan kaolin dan inosithin sebagai pengganti trombosit. Normalnya nilai PTTK adalah 30-40 detik.^{23,28}

PTTK yang tinggi menunjukkan bahwa ada kelainan pada kaskade pembekuan. Yang mempengaruhi antara lain adalah hemophilia A, hemophilia B, defisiensi faktor VIII, defisiensi faktor IX, DIC, dan penyakit hati.²⁹

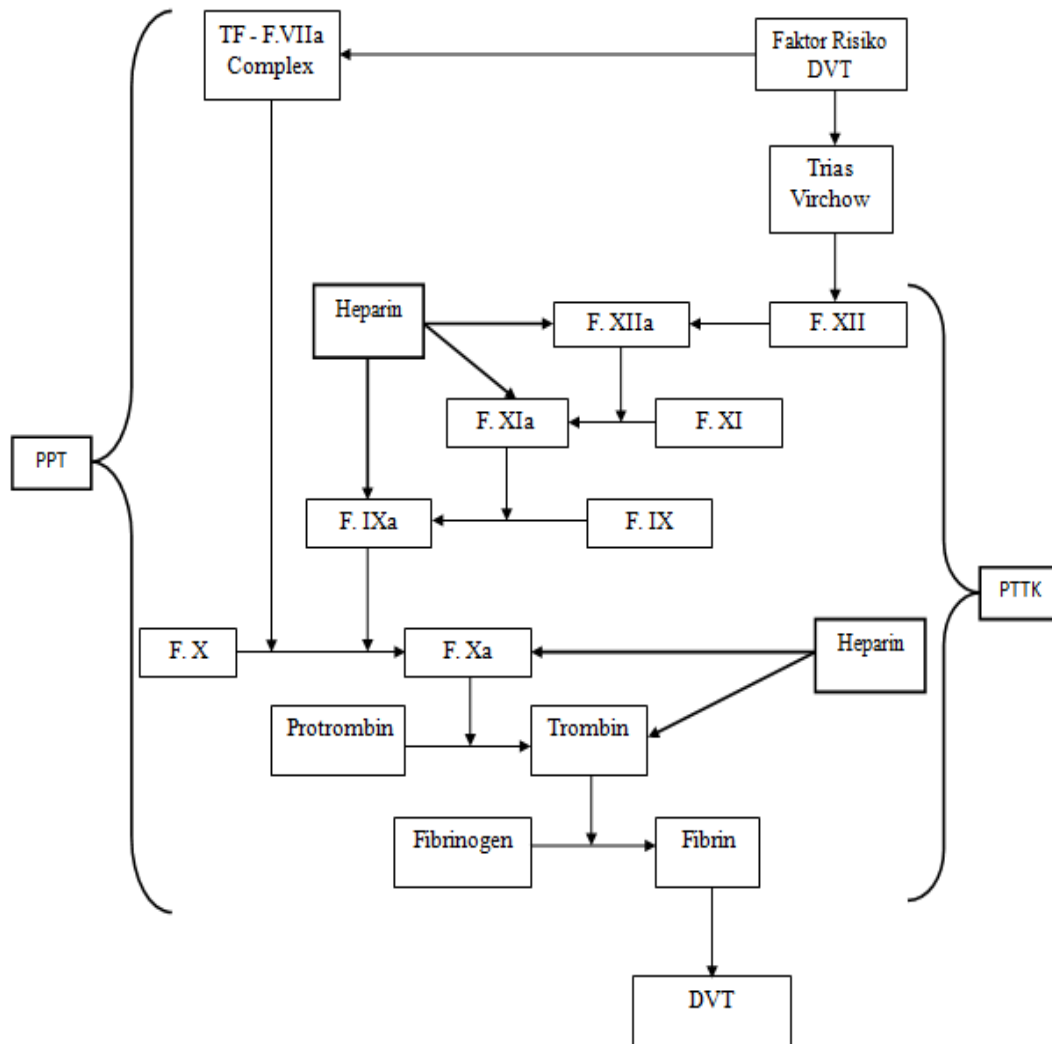
Faktor yang mempengaruhi hasil PTTK adalah:³¹

- 1) Bekuan pada sampel darah
- 2) Sampel darah hemolisis atau berbusa akibat dikocok-kocok
- 3) Pengambilan sampel darah pada jalur intravena misal pada infus Heparin

BAB 3

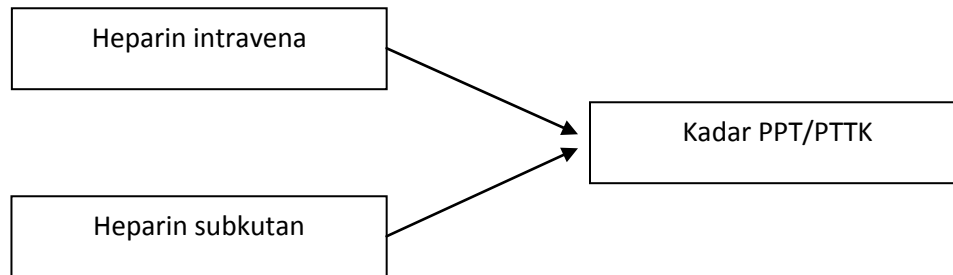
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis

Terdapat perbedaan nilai PPT dan PTTK antara pemberian heparin intravena dan heparin subkutan pada pencegahan DVT.

BAB 4

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini menyangkut bidang ilmu Anestesiologi, Farmakologi, dan Patologi Klinik.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Ruang ICU (*Intensive Care Unit*)/ HCU (*High Care Unit*) Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

Penelitian dilakukan pada bulan April – Juni 2012

4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*.

4.4 Populasi dan Sampel Penelitian

4.4.1 Populasi Target

Semua pasien yang dirawat di ICU/HCU Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

4.4.2 Populasi Terjangkau

Semua pasien yang dirawat di ICU/HCU Rumah Sakit Umum Pusat dr Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.4.3 Sampel

4.4.3.1. Kriteria Inklusi

- 1) Usia >14 tahun
- 2) Mempunyai risiko DVT

4.4.3.2. Kriteria Eksklusi

- 1) Minum obat antikoagulan/KB
- 2) Umur lebih dari 80 tahun
- 3) Riwayat DVT/PE
- 4) Riwayat Stroke
- 5) Hamil/menyusui
- 6) Kegemukan
- 7) Penyakit jantung
- 8) Trombositopeni

4.4.4 Metoda Sampling

Pemilihan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* dimana setiap pasien masuk ICU/HCU yang memenuhi kriteria seperti tersebut diatas dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan, dibagi menjadi dua kelompok bagian:

- 1) Kelompok 1 (K1) : menggunakan heparin intravena dengan dosis profilaksis
- 2) Kelompok 2 (K2) : menggunakan heparin subkutan dengan dosis profilaksis

4.4.5 Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus:

$$N_1 = N_2 = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta) \times Sd}{d} \right]^2$$

n : jumlah sampel

Sd : perkiraan simpang baku = 0,14 (penelitian sebelumnya)

d : selisih rerata kedua kelompok = 0,1 (*clinical judgment*)

α : tingkat kemaknaan (tingkat kesalahan tipe I) \rightarrow 5%,

maka $Z\alpha = 1,960$

β : tingkat kesalahan β (tingkat kesalahan tipe II) \rightarrow 10%,

maka $Z\beta = 1,282$ (*power 90%*)

Jadi jumlah sampel yang diperlukan untuk kedua kelompok adalah 10 sampel tiap kelompoknya.

4.5 Variabel Penelitian

4.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah

- 1) Pemberian heparin intravena dengan dosis profilaksis
- 2) Pemberian heparin subkutan dengan dosis profilaksis

4.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat penelitian ini adalah Nilai PPT dan PTTK

4.6 Definisi Operasional

- 1) Heparin Intravena.

1cc heparin sebagai obat antikoagulan intravena dilakukan pengenceran dengan NaCl 0,9% dalam spuit 20cc, selanjutnya diberikan dengan menggunakan *syringe pump* 3cc/jam.

- 2) Heparin Subkutan.

Desinfeksi daerah yang akan di suntik menggunakan alcohol 70% dalam kapas, selanjutnya suntikan heparin profilaksis secara subcutan menggunakan spuit dan jarum 1cc.

- 3) PPT (Plasma Prothrombin Time)

Berupa variabel terikat dengan skala numerik yang menunjukkan nilai PPT pada spesimen darah yang diukur dengan menggunakan

Coagulation Analyzer Ca 1500 pada Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang.

4) PTTK (Partial Trhomboplastin Time with Kaolin)

Berupa variabel terikat dengan skala numerik yang menunjukkan nilai PTTK pada spesimen darah yang diukur dengan menggunakan *Coagulation Analyzer Ca 1500* pada Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang.

4.7 Cara Pengumpulan Data

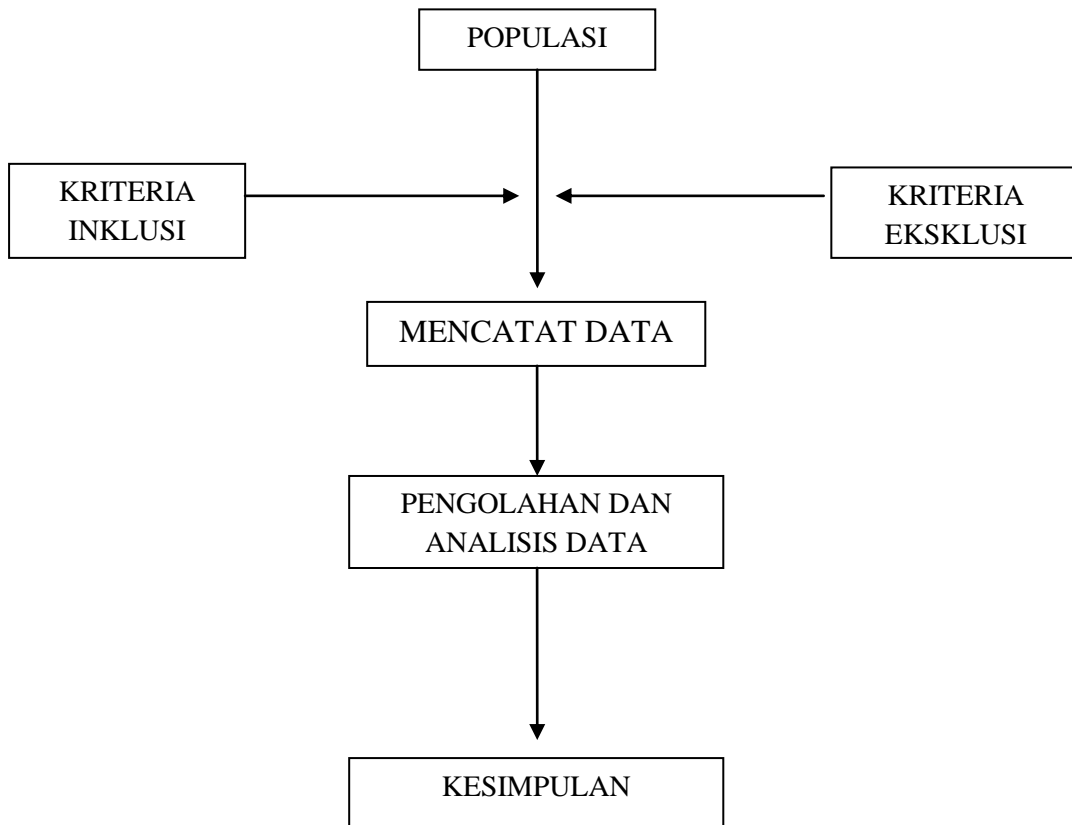
4.7.1 Jenis Data

Data penelitian menggunakan data sekunder yaitu data rekam medik yang diambil di instalasi rekam medis RSUP Dr. Kariadi Semarang.

4.7.2 Cara Kerja

Pengumpulan data dilakukan dengan cara mencatat data-data yang diperlukan dari rekam medik mengenai pengaruh heparin intravena dan subkutan terhadap kadar PPT dan PTTK pada pasien di ICU/HCU.

4.8 Alur Penelitian



4.9 Analisis Data

Data sekunder yang terkumpul selanjutnya akan diedit, di-*coding* dan di-*entry* ke dalam komputer kemudian dilakukan *cleaning* data

Selanjutnya, dilakukan uji normalitas data dan analisis inferensial untuk menguji hipotesis dengan menggunakan *Independent T-test* apabila data berdistribusi normal dan menggunakan *Mann-Whitney U test* apabila data berdistribusi tidak normal dengan batas kemaknaan $\alpha = 0,05$ dan $\beta = 90\%$. Semua perhitungan menggunakan *software SPSS (Statistical Package for Social Science)* versi 17.0 *for Windows*.

4.10 Etika Penelitian

Sebelum penelitian dilakukan akan dimintakan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi. Peneliti kemudian mengajukan ijin untuk mengambil data melalui rekam medik di RSUP dr. Kariadi. Setelah disetujui, penelitian dapat dimulai. Identitas subyek penelitian akan dijamin kerahasiaannya. Seluruh biaya penelitian ditanggung oleh peneliti.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1. Analisis Sampel

Penelitian tentang perbedaan pemberian heparin intravena dan subkutan terhadap nilai PPT dan PTTK pasien yang di rawat di ICU/HCU ini dilakukan pada bulan April – Juni tahun 2012. Penelitian ini menggunakan data sekunder dengan mengambil data rekam medis dari RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

Sampel yang diambil adalah sebanyak 20 responden yang dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok A dengan pemberian heparin intravena dan kelompok B dengan pemberian heparin subkutan yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

Tabel 5. Karakteristik umum subyek pada masing-masing kelompok

| Kelompok | Intravena (n = 10) | | Subkutan(n = 10) | | p* |
|---------------|--------------------|-------|------------------|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Umur | | | | | |
| 20 – 40 | 2 | 25,0% | 6 | 75,0% | 0,189 |
| 41 – 60 | 6 | 66,7% | 3 | 33,3% | |
| > 60 | 2 | 66,7% | 1 | 33,3% | |
| Jenis kelamin | | | | | |
| Perempuan | 7 | 46,7% | 8 | 53,3% | 1,000 |
| Laki-laki | 3 | 60,0% | 2 | 40,0% | |

Seluruh sampel dibagi menjadi 3 kelompok usia. Kelompok usia 20-40 tahun terdapat 8 sampel yang terdiri dari 2 (25%) sampel pada kelompok intravena dan 6 (75%) sampel pada kelompok subkutan. Kelompok usia 41-60 tahun terdapat 9 sampel yang terdiri dari 6 (66,7%) sampel pada kelompok intravena dan 3 (33,3%) sampel pada kelompok subkutan. Kelompok usia >60

tahun terdapat 3 sampel yang terdiri dari 2 (66,7%) sampel pada kelompok intravena dan 1 (33,3%) sampel pada kelompok subkutan.

Pada kelompok jenis kelamin, didapatkan 15 sampel perempuan yang terdiri dari 7 (46,7%) sampel pada kelompok intravena dan 8 (53,3%) sampel pada kelompok subkutan, sedangkan jumlah sampel laki-laki terdapat 5 sampel yang terdiri dari 3 (60,0%) sampel pada kelompok intravena dan 2 (40,0%) sampel pada kelompok subkutan.

5.2 Analisis Inferensial

Pada analisis inferensial dibandingkan perbedaan nilai PPT dan PTTK sebelum dan sesudah pemberian heparin pada kedua perlakuan. Sebelum dilakukan uji beda terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dan didapatkan persebaran data tidak normal ($p < 0,05$). Uji beda menggunakan *wilcoxon test* dan *mann-whitney test*.

Tabel 6. Data karakteristik kelompok heparin intravena

| No | Usia | Jenis kelamin | PPT 1 | PPT 2 | PTTK 1 | PTTK 2 |
|----|-------|---------------|-------|-------|--------|--------|
| 1 | >60 | Perempuan | 11.9 | 12.1 | 20.9 | 29.5 |
| 2 | 41-60 | Perempuan | 14.4 | 17.5 | 28.3 | 126.5 |
| 3 | 41-60 | Perempuan | 17.3 | 12.4 | 32.3 | 31 |
| 4 | 41-60 | Perempuan | 26.5 | 15.7 | 158.7 | 30.6 |
| 5 | 41-60 | Perempuan | 17 | 22.8 | 31.4 | 36.1 |
| 6 | 20-40 | Laki - Laki | 14.3 | 12 | 28.4 | 27.2 |
| 7 | 20-40 | Laki - Laki | 17.2 | 14.2 | 28 | 30.7 |
| 8 | >60 | Perempuan | 11.7 | 11.3 | 41.1 | 33.9 |
| 9 | 41-60 | Perempuan | 12.5 | 12.8 | 33.2 | 31.8 |
| 10 | 41-60 | Laki - Laki | 13 | 11.3 | 32.6 | 37.5 |

Keterangan

PPT 1= nilai PPT sebelum pemberian heparin

PPT 2= nilai PPT setelah pemberian heparin

PTTK 1= nilai PTTK sebelum pemberian heparin

PTTK 2= nilai PTTK setelah pemberian heparin

Tabel 7. Data karakteristik kelompok heparin subkutan

| No | Usia | Jenis kelamin | PPT 1 | PPT 2 | PTTK 1 | PTTK 2 |
|----|-------|---------------|-------|-------|--------|--------|
| 1 | 20-40 | Perempuan | 13.8 | 13.8 | 52.2 | 29.4 |
| 2 | >60 | Perempuan | 20 | 12.5 | 44 | 67.8 |
| 3 | 20-40 | Perempuan | 10.7 | 14 | 23.3 | 21.8 |
| 4 | 41-60 | Perempuan | 18 | 21.4 | 24.7 | 28.4 |
| 5 | 20-40 | Perempuan | 13.5 | 12 | 30.9 | 67.5 |
| 6 | 20-40 | Perempuan | 11.9 | 14 | 28.4 | 27.6 |
| 7 | 20-40 | Laki - Laki | 15.7 | 13.1 | 37.2 | 38.9 |
| 8 | 20-40 | Perempuan | 14.6 | 12.3 | 13 | 75.1 |
| 9 | 41-60 | Laki - Laki | 16.5 | 13.8 | 32.1 | 27.4 |
| 10 | 41-60 | Perempuan | 12.1 | 10 | 25.3 | 46.5 |

Keterangan

PPT 1= nilai PPT sebelum pemberian heparin

PPT 2= nilai PPT setelah pemberian heparin

PTTK 1= nilai PTTK sebelum pemberian heparin

PTTK 2= nilai PTTK setelah pemberian heparin

Tabel 8. Hasil rerata PPT pada kedua kelompok

| Kelompok | Intravena (n = 10) | Subkutan (n = 10) | p* |
|----------|-----------------------|----------------------|-------|
| PPT pre | 15,580 ± 4,405 | 14,680 ± 2,907 | 0,832 |
| PPT post | 14,210 ± 3,627 | 13,690 ± 2,978 | |
| p** | 0,386 | 0,553 | |

PPT pre = nilai PPT sebelum pemberian heparin

PPT post = nilai PPT setelah pemberian heparin

p* = Mann-Whitney Test, signifikan p < 0,05

p** = Wilcoxon Signed Ranks Test, signifikan p < 0,05

Dari tabel di atas didapatkan hasil uji statistik pada PPT sebelum pemberian heparin intravena adalah $15,580 \pm 4,405$ detik dan pada PPT sesudah pemberian heparin intravena adalah $14,210 \pm 3,627$ detik. Didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara PPT sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena yaitu $p=0,386$ ($p>0,05$).

Hasil uji statistik pada PPT sebelum pemberian heparin subkutan adalah $14,680 \pm 2,907$ detik dan pada PPT sesudah pemberian heparin subkutan adalah $13,690 \pm 2,978$ detik. Didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara PPT sebelum dan sesudah pemberian heparin subkutan yaitu $p=0,553$ ($p>0,05$). Dan uji statistik antara PPT intravena dengan PPT subkutan didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak signifikan yaitu $p=0,832$ ($p>0,05$).

Tabel 9. Hasil rerata PTTK pada kedua kelompok

| Kelompok | Intravena (n = 10) | Subkutan (n = 10) | p* |
|-----------------|-------------------------------|------------------------------|-----------|
| PTTK pre | $43,490 \pm 40,803$ | $31,110 \pm 11,157$ | 0,597 |
| PTTK post | $41,480 \pm 30,030$ | $43,040 \pm 20,008$ | |
| p** | 0,646 | 0,203 | |

PPT pre = nilai PPT sebelum pemberian heparin

PPT post = nilai PPT setelah pemberian heparin

p* = Mann-Whitney Test, signifikan $p < 0,05$

p** = Wilcoxon Signed Ranks Test, signifikan $p < 0,05$

Dari tabel di atas didapatkan hasil uji statistik pada PTTK sebelum pemberian heparin intravena adalah $43,490 \pm 40,803$ detik dan pada PPT sesudah pemberian heparin intravena adalah $41,480 \pm 30,030$ detik. Didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara PPT sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena yaitu $p=0,646$ ($p>0,05$).

Hasil uji statistik pada PPT sebelum pemberian heparin subkutan adalah $31,110 \pm 11,157$ detik dan pada PPT sesudah pemberian heparin subkutan adalah $43,040 \pm 20,008$ detik. Didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara PPT sebelum dan sesudah pemberian heparin subkutan yaitu

$p=0,203$ ($p>0,05$). Dan uji statistik antara PTTK intravena dengan PTTK subkutan didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak signifikan yaitu $p=0,597$ ($p>0,05$).

BAB 6

PEMBAHASAN

Trombus biasanya terbentuk pada daerah dengan aliran darah lambat atau terganggu di sinus vena besar dan kantung ujung katub vena dalam tungkai bawah atau segmen vena yang terpapar oleh trauma langsung. Pembentukan perkembangan dan disolusi thrombus menggambarkan keseimbangan antara efek rangsangan trombogenik dan berbagai mekanisme protektif. Mayoritas kejadian tromboemboli vena bermula dari deep calf veins, dimana mayoritas trombosis akan menghilang spontan, sekitar 15% akan berlanjut ke vena proksimal yang menyebabkan sumbatan dan rentan terjadi embolisasi. Bila tidak ditatalaksana, maka trombosis vena yang terjadi di atas lutut, sekitar lebih dari 50% akan menyebabkan emboli paru. Pemberian antikoagulan seperti heparin baik secara intravena maupun subkutan pada pasien-pasien kritis di ICU dapat membantu mencegah terjadinya thrombus.³⁻⁵

Penelitian-penelitian telah dilakukan oleh banyak peneliti untuk mengetahui efek heparin dalam membantu mencegah terjadinya thrombus. Terapi inisial menunjukkan bahwa 50% kasus DVT mulai terbentuk pada saat operasi dan 25% terjadi dalam kurun waktu 72 jam setelah operasi. Oleh karena itu, penting untuk memulai profilaksis sebelum dilakukan induksi anestesi pada pasien risiko menengah sampai risiko tinggi. *Graduated compression stocking and pneumatic compression devices* dapat dipasang sebelum operasi. Pemberian LMWH atau

UFH juga dapat diberikan sebelum operasi pada pasien risiko tinggi. Adanya peningkatan risiko perdarahan selama operasi tidak banyak dibuktikan pada beberapa penelitian yang telah dilakukan.¹⁵

Penelitian yang dilakukan oleh EMV Cott, *et al* pada tahun 2001 menunjukkan bahwa terdapat pemanjangan waktu pembekuan darah pada pemberian heparin baik secara subkutan maupun intravena, akan tetapi hasil menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara keduanya. Dalam penelitian ini didapatkan nilai PPT pada pasien sebelum diberikan heparin intravena (*pretest*) adalah $15,580 \pm 4,405$ detik dan setelah diberikan injeksi heparin intravena (*posttest*) adalah $14,210 \pm 3,627$ detik. Uji statistika menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) antara kadar PPT *pretest* dan *posttest* kelompok intravena yaitu $p = 0,386$. Sedangkan nilai PPT pada kelompok subkutan, sebelum pemberian heparin (*pretest*) adalah $14,680 \pm 2,907$ detik dan setelah pemberian (*posttest*) adalah $13,690 \pm 2,978$ detik. Uji statistika juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) antara nilai PPT *pretest* dan *posttest* kelompok subkutan yaitu $p = 0,553$.

Penelitian yang dilakukan oleh Gottfried EL dan Adachi MM pada tahun 1997 menunjukkan bahwa aPTT (waktu tromboplastin parsial teraktivasi) juga mengalami pemanjangan, akan tetapi baik pemberian heparin subkutan maupun intravena tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Dalam penelitian ini didapatkan nilai PTTK pada pasien sebelum diberikan heparin intravena (*pretest*) adalah $43,490 \pm 40,803$ detik

dan setelah diberikan injeksi heparin (*posttest*) adalah $41,480 \pm 30,030$ detik. Uji statistika menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) antara nilai PTTK *pretest* dan *posttest* yaitu $p = 0,646$. Sedangkan nilai PTTK pada kelompok subkutan, sebelum pemberian heparin (*pretest*) adalah $31,110 \pm 11,157$ detik dan setelah pemberian (*posttest*) adalah $43,040 \pm 20,008$ detik. Uji statistika menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) antara nilai PTTK *pretest* dan *posttest* yaitu $p = 0,203$.

Tetapi dalam penelitian ini masih terdapat kekurangan yang dikarenakan adanya keterbatasan data mengenai nilai PPT dan PTTK setelah perlakuan, waktu pemeriksaan yang sangat relatif lambat, kurangnya sampel dalam penelitian dan kurangnya rentang waktu penelitian.

Berdasarkan hasil penelitian, dapat ditarik kesimpulan bahwa hipotesis penelitian yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian heparin melalui jalur intravena maupun subkutan terhadap nilai PPT dan PTTK sebagai pencegahan *Deep Vein Thrombosis* tidak dapat diterima.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada nilai PPT dan PTTK sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena pada pencegahan *deep vein thrombosis*
2. Didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada nilai PPT dan PTTK sebelum dan sesudah pemberian heparin subkutan pada pencegahan *deep vein thrombosis*
3. Didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada pengaruh pemberian heparin intravena dan subkutan terhadap nilai PPT dan PTTK pada pencegahan *deep vein thrombosis*

7.2 Saran

1. Heparin intravena dan heparin subkutan dapat digunakan sebagai terapi standar pada upaya pencegahan *deep vein thrombosis* di ICU dengan menilai dari parameter nilai PPT dan PTTK
2. Perlu diadakannya penelitian yang lebih lanjut tentang perbandingan heparin intravena dan subkutan terhadap nilai PPT dan PTTK sebagai profilaksis DVT

DAFTAR PUSTAKA

1. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. *Prevention of Venous Thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. Chest 2004 (Sep);126(3 Suppl):338S–400S.
2. Turpie AGG. 2008. *Deep Venous Thrombosis*. The Merck's Manuals Online Medical Library.
3. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson Jr FA, et al. *Prevention of Venous Thromboembolism*. Chest 2001 (Jan);119(1Suppl):132S–75S.
4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. *Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study*. Arch Intern Med 2000 (Mar 27);160(6):809–15.
5. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski 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.

6. Sukrisman, L. *Trombosis Vena Dalam dan Emboli Paru dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* edisi 5 editor oleh: Sudoyo, A.W., Bambang Setiyoahadi, Idrus Alwi, Marcellus Simadibrata K, Siti Setiati, Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam, Jakarta: 2009: 1354-1357
7. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al: *Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study*. Arch Intern Med 158:585-593, 1998
8. Rand, M.L., Robert K.M. *Protein Plasma, Immunoglobulin, dan Pembekuan Darah dalam Buku Biokimia Harper* edisi 25 editor oleh: Murray, R.K., Darly K.G, Peter A.M, Victor W.R. Buku Kedokteran EGC, Jakarta: 2003: 716-726
9. Gallus AS: *Prevention of Post-Operative Deep Leg Vein Thrombosis in Patients With Cancer*. Thromb Haemost 78:126-132, 1997
10. Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. *Venous Thromboembolism Prevention in Gynecologic Cancer Surgery: A Systematic Review*. Gynecol Oncol 105 (2007) 813-819
11. Hasan, Rusepno., Husein Alatas. *Hematologi dalam Buku Kuliah Ilmu Kesehatan Anak*. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Jakarta: 2007: 461-462
12. Dewoto, H.R. *Antikoagulan, Antitrombotik, Trombolitik dan Hemostatik dalam Buku Farmakologi Dan Terapi* edisi 5 editor oleh: Gunawan, S.G., Rianto Setiabudy, Nafrialdi, Elysabeth. Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI, Jakarta: 2009: 804-810

13. Mahdy AR, Webster NR. *Perioperative Systemic Haemostatic Agents*. Br J Anaesth 2004; 93: 842-858
14. Mansjoer, A., Kuspuji Triyanti, Rakhmi Savitri, Wahyu I.W, Wiwiek Setiowulan. *Trombosis Vena dalam Buku Kapita Selekt Kedokteran* edisi 3. Media Aesculapius FKUI, Jakarta: 2005: 558
15. Morgan MA, Iyengar TD, Napiorkowski BE, Rubin SC, Mikuta JJ. *The clinical course of deep vein thrombosis in patients with gynecologic cancer*. Gynecol Oncol 2002 (Jan);84(1):67–71.
16. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2008;133;381S-453S.
17. Tambun, K.L., Haryanto Reksodiputro, Abidin Widjanarko. *Kelainan Darah dan Perdarahan Bedah dalam Buku Ilmu Bedah* edisi 2 editor oleh: Sjamsuhidajat, R., Wim de Jong. EGC, Jakarta: 2005: 172
18. Shojanian KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, Markowitz AJ. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Evid Rep/Technol Assess 2001;43(43:i-x):1–668
19. Acang, Nursiwan. *Pemakaian dan Pemantauan Obat-Obatan Antitrombosis dalam Buku Ilmu Penyakit Dalam* edisi 5 editor oleh: Sudoyo, A.W., Bambang Setiyoahadi, Idrus Alwi, Marcellus Simadibrata K, Siti Setiati. Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam, Jakarta: 2009: 1359-1363
20. Krivak TC, Zorn KK. Venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. Obstet Gynecol 2007;109:761-77

21. 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
22. Peterson D, Harward S, Lawson J.H. Anticoagulation strategies for venous thromboembolism. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2009; 21;125
23. Agnelli G, Caprini J.A. The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options. *J Surg Oncol* 2007;96:265-272.
24. Kessler C.M. The link between cancer and venous thromboembolism: A review. *Am J Clin Oncol* 2009;32: S3-S7. 17. Caprini J.A, Arcelus J.I. Thrombotic Risk Assessment: A Hybrid Approach
25. Bundens W.P. Diagnosis of Deep Vein Thrombosis. In editor : Bergan J.J. *The Vein Book*. USA, Elsevier, 2007. p 353-357
26. Prothrombin Time [Internet]. c2012 [cited 2012 Feb 6]. Available at <http://www.webmd.com/a-to-z-guides/prothrombin-time>
27. Guyton, A.C., Jhon E.Hall. 2006. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Terjemahan oleh Irawati et all. Jakarta: 2007: 491
28. Matchett MO, Ingram GI. *Partial Tromboplastin Time Test with Kaolin. Normal Range and Modifications for the Diagnosis of Haemophillia and Christmas Disease*, *Journal of Clinical Phatology*. 1965. (jul); 18: 465-71

29. Causes of Partial thromboplastin time with kaolin [Internet]. c2011 [cited 2012 Feb 6]. Available at http://www.rightdiagnosis.com/symptoms/partial_thromboplastin_time_with_kaolin/causes.htm
30. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. *Predictors of Survival After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based, Cohort Study*. Arch Intern Med 1999 (Mar8);159(5):445–53.
31. Dasar Pemeriksaan Koagulasi Darah dan Interpretasi [Internet]. c2007 [cited 2012 Feb 29]. Available at [http://www.salipo.com/dasar pemeriksaan koagulasi darah dan interpretasi.htm](http://www.salipo.com/dasar_pemeriksaan_koagulasi_darah_dan_interpretasi.htm)
32. Nader, HB et al. (1999). "*Heparan sulfates and heparins: similar compounds performing the same functions in vertebrates and invertebrates?*". Braz. J. Med. Biol. Res. 32 (5): 529–538
33. Mary J. Mycek et al. Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi 2 Widya Medika 2001; 20: 200-201
34. Hedi R., Vincent H.S. Gan., Antikoagulan, Antitrombosit, Trombolitik, dan Hemostatik. Farmakologi dan Terapi Edisi 4 FK UI
35. Joyce L.Kee dan Evelyn R. Hayes. Farmakologi Pendekatan Proses Keperawatan. EGC
36. Cott EMV, Laposata M. "Coagulation." In: Jacobs DS et al, ed. The Laboratory Test Handbook, 5th Edition. Lexi-Comp, Cleveland, 2001; 327-358.

37. Gottfried EL, 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.
38. Andrew M, Paes B, and Johnston M, "Development of the Hemostatic System in the Neonate and Young Infant," *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1990, 12(1)95-104.

LAMPIRAN 1

1. Karakteristik Sampel

1.1 Frequency Table

a. Distribusi data variable

Rata-Rata Umur

Umur

| | | |
|----------------|---------|------|
| N | Valid | 20 |
| | Missing | 0 |
| Mean | | 1.75 |
| Std. Deviation | | .716 |

Umur

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid 20-40 | 8 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 41-60 | 9 | 45.0 | 45.0 | 85.0 |
| >60 | 3 | 15.0 | 15.0 | 100.0 |
| Total | 20 | 100.0 | 100.0 | |

Jenis Kelamin

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-----------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid Perempuan | 15 | 75.0 | 75.0 | 75.0 |
| Laki - Laki | 5 | 25.0 | 25.0 | 100.0 |
| Total | 20 | 100.0 | 100.0 | |

2. Hubungan umur pasien dengan pemberian heparin

Crosstab

| | | | Heparin | | Total |
|-------|----------------|----------------|-----------|----------|--------|
| | | | Intravena | Subkutan | |
| Umur | 20-40 | Count | 2 | 6 | 8 |
| | | Expected Count | 4.0 | 4.0 | 8.0 |
| | | % within Umur | 25.0% | 75.0% | 100.0% |
| | | % of Total | 10.0% | 30.0% | 40.0% |
| | 41-60 | Count | 6 | 3 | 9 |
| | | Expected Count | 4.5 | 4.5 | 9.0 |
| | | % within Umur | 66.7% | 33.3% | 100.0% |
| | | % of Total | 30.0% | 15.0% | 45.0% |
| | >60 | Count | 2 | 1 | 3 |
| | | Expected Count | 1.5 | 1.5 | 3.0 |
| | | % within Umur | 66.7% | 33.3% | 100.0% |
| | | % of Total | 10.0% | 5.0% | 15.0% |
| Total | Count | 10 | 10 | 20 | |
| | Expected Count | 10.0 | 10.0 | 20.0 | |
| | % within Umur | 50.0% | 50.0% | 100.0% | |
| | % of Total | 50.0% | 50.0% | 100.0% | |

Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|------------------------------|--------------------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square | 3.333 ^a | 2 | .189 |
| Likelihood Ratio | 3.452 | 2 | .178 |
| Linear-by-Linear Association | 2.436 | 1 | .119 |
| N of Valid Cases | 20 | | |

a. 6 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.50.

3. Hubungan jenis kelamin pasien dengan pemberian heparin

Crosstab

| | | | Heparin | | Total |
|---------------|------------------------|------------------------|-----------|----------|--------|
| | | | Intravena | Subkutan | |
| Jenis Kelamin | Perempuan | Count | 7 | 8 | 15 |
| | | Expected Count | 7.5 | 7.5 | 15.0 |
| | | % within Jenis Kelamin | 46.7% | 53.3% | 100.0% |
| | | % of Total | 35.0% | 40.0% | 75.0% |
| | Laki - Laki | Count | 3 | 2 | 5 |
| | | Expected Count | 2.5 | 2.5 | 5.0 |
| | | % within Jenis Kelamin | 60.0% | 40.0% | 100.0% |
| | | % of Total | 15.0% | 10.0% | 25.0% |
| Total | Count | 10 | 10 | 20 | |
| | Expected Count | 10.0 | 10.0 | 20.0 | |
| | % within Jenis Kelamin | 50.0% | 50.0% | 100.0% | |
| | % of Total | 50.0% | 50.0% | 100.0% | |

Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|-------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | .267 ^b | 1 | .606 | | |
| Continuity Correction ^a | .000 | 1 | 1.000 | | |
| Likelihood Ratio | .268 | 1 | .605 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | 1.000 | .500 |
| Linear-by-Linear Association | .253 | 1 | .615 | | |
| N of Valid Cases | 20 | | | | |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.50.

4. Distribusi data Heparin intravena dan subkutan

Case Summaries

| Heparin | | PPT pre | PPT post | PTTK pre | PTTK post |
|------------|-----------------|---------|----------|----------|-----------|
| Intrav ena | N | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | Mean | 15.580 | 14.210 | 43.490 | 41.480 |
| | Std. Dev iation | 4.4047 | 3.6266 | 40.8025 | 30.0300 |
| | Median | 14.350 | 12.600 | 31.850 | 31.400 |
| | Minimum | 11.7 | 11.3 | 20.9 | 27.2 |
| | Maximum | 26.5 | 22.8 | 158.7 | 126.5 |
| Subkutan | N | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | Mean | 14.680 | 13.690 | 31.110 | 43.040 |
| | Std. Dev iation | 2.9074 | 2.9782 | 11.1565 | 20.0078 |
| | Median | 14.200 | 13.450 | 29.650 | 34.150 |
| | Minimum | 10.7 | 10.0 | 13.0 | 21.8 |
| | Maximum | 20.0 | 21.4 | 52.2 | 75.1 |
| Total | N | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Mean | 15.130 | 13.950 | 37.300 | 42.260 |
| | Std. Dev iation | 3.6616 | 3.2408 | 29.7977 | 24.8482 |
| | Median | 14.350 | 12.950 | 31.150 | 31.400 |
| | Minimum | 10.7 | 10.0 | 13.0 | 21.8 |
| | Maximum | 26.5 | 22.8 | 158.7 | 126.5 |

5. Tes normalitas PPT dan PTTK terhadap heparin subkutan dan intravena

Tests of Normality

| Heparin | | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|-----------|------------|---------------------------------|----|-------|--------------|----|------|
| | | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| PPT pre | Intrav ena | .248 | 10 | .082 | .793 | 10 | .012 |
| | Subkutan | .119 | 10 | .200* | .969 | 10 | .885 |
| PPT post | Intrav ena | .251 | 10 | .073 | .796 | 10 | .013 |
| | Subkutan | .359 | 10 | .001 | .752 | 10 | .004 |
| PTTK pre | Intrav ena | .423 | 10 | .000 | .482 | 10 | .000 |
| | Subkutan | .165 | 10 | .200* | .967 | 10 | .862 |
| PTTK post | Intrav ena | .453 | 10 | .000 | .462 | 10 | .000 |
| | Subkutan | .252 | 10 | .071 | .840 | 10 | .045 |

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

a. Lilliefors Significance Correction

a. Uji Wilcoxon (intravena)

Test Statistics^c

| | PPT post - PPT pre | PTTK post - PTTK pre |
|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Z | -.866 ^a | -.459 ^b |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .386 | .646 |

- a. Based on positive ranks.
- b. Based on negative ranks.
- c. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Uji Wilcoxon (subkutan)

Test Statistics^c

| | PPT post - PPT pre | PTTK post - PTTK pre |
|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Z | -.593 ^a | -1.274 ^b |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .553 | .203 |

- a. Based on positive ranks.
- b. Based on negative ranks.
- c. Wilcoxon Signed Ranks Test

6. Uji normalitas delta PPT

Descriptives

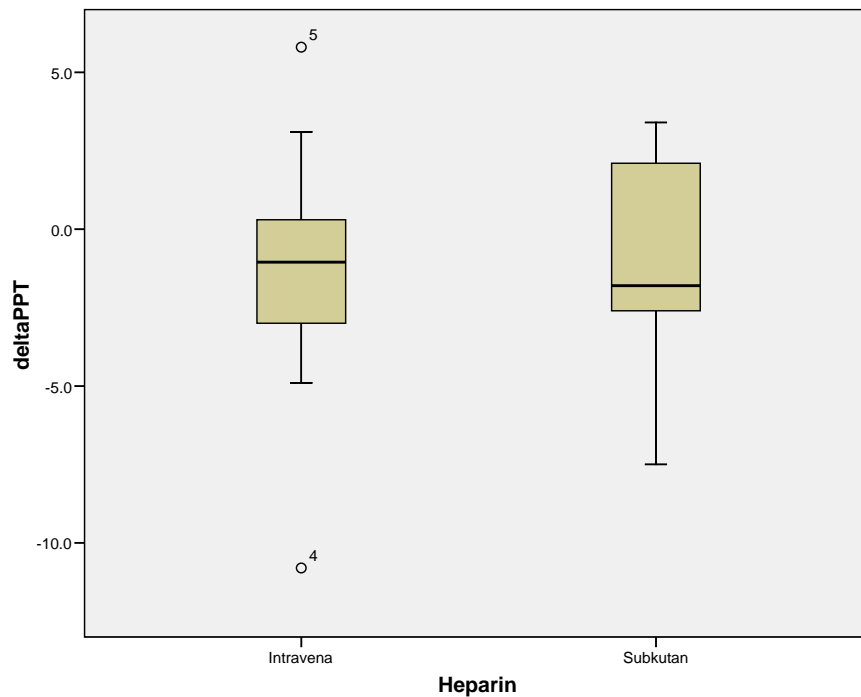
| Heparin | | | Statistic | Std. Error | | |
|---------------------|------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------|
| deltaPPT | Intrav ena | Mean | -1.370 | 1.4244 | | |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound Upper Bound | -4.592 1.852 | | |
| | | 5% Trimmed Mean | -1.244 | | | |
| | | Median | -1.050 | | | |
| | | Variance | 20.289 | | | |
| | | Std. Deviation | 4.5043 | | | |
| | | Minimum | -10.8 | | | |
| | | Maximum | 5.8 | | | |
| | | Range | 16.6 | | | |
| | | Interquartile Range | 4.5 | | | |
| | | Skewness | -.639 | .687 | | |
| | | Kurtosis | 1.561 | 1.334 | | |
| | | Subkutan | Subkutan | Mean | -.990 | 1.0504 |
| | | | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound Upper Bound | -3.366 1.386 |
| | | | | 5% Trimmed Mean | -.872 | |
| | | | | Median | -1.800 | |
| Variance | 11.034 | | | | | |
| Std. Deviation | 3.3218 | | | | | |
| Minimum | -7.5 | | | | | |
| Maximum | 3.4 | | | | | |
| Range | 10.9 | | | | | |
| Interquartile Range | 5.0 | | | | | |
| Skewness | -.359 | | | .687 | | |
| Kurtosis | .354 | | | 1.334 | | |

Tests of Normality

| Heparin | | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|----------|------------|---------------------------------|----|-------|--------------|----|------|
| | | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| deltaPPT | Intrav ena | .159 | 10 | .200* | .957 | 10 | .756 |
| | Subkutan | .203 | 10 | .200* | .917 | 10 | .330 |

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

a. Lilliefors Significance Correction



a. Uji T-Test delta PPT

Group Statistics

| Heparin | | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|----------|-----------|----|--------|----------------|-----------------|
| deltaPPT | Intravena | 10 | -1.370 | 4.5043 | 1.4244 |
| | Subkutan | 10 | -.990 | 3.3218 | 1.0504 |

Independent Samples Test

| | | deltaPPT | |
|---|---|-------------------------|-----------------------------|
| | | Equal variances assumed | Equal variances not assumed |
| Levene's Test for Equality of Variances | F | .296 | |
| | Sig. | .593 | |
| t-test for Equality of Means | t | -.215 | -.215 |
| | df | 18 | 16.555 |
| | Sig. (2-tailed) | .832 | .833 |
| | Mean Difference | -.3800 | -.3800 |
| | Std. Error Difference | 1.7698 | 1.7698 |
| | 95% Confidence Interval of the Difference | Lower -4.0983 | Lower -4.1217 |
| | | Upper 3.3383 | Upper 3.3617 |

7. Uji normalitas delta PTTK

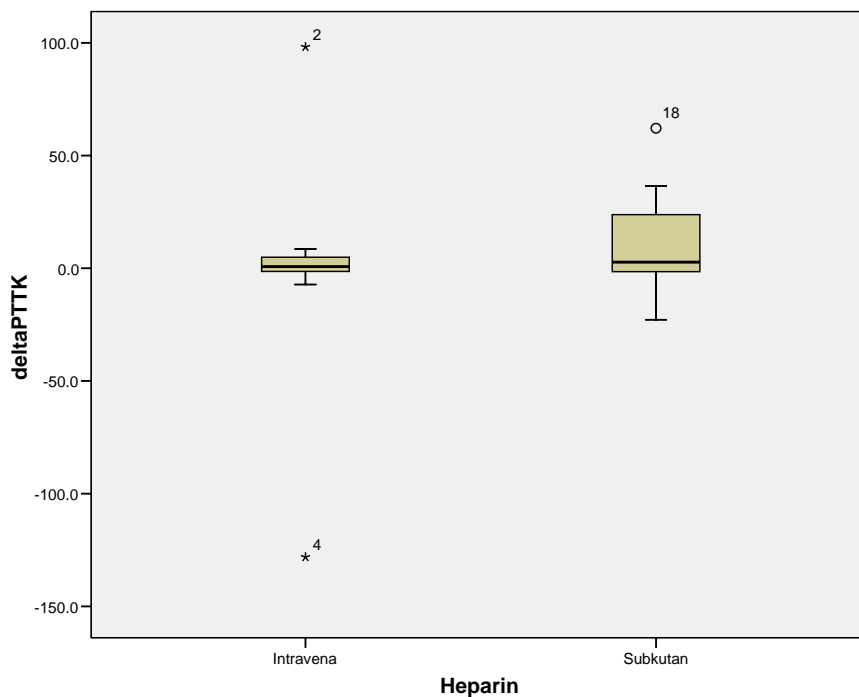
Descriptives

| Heparin | | | Statistic | Std. Error | | | |
|---------------------|------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|------------------|--|
| deltaPTTK | Intrav ena | Mean | -2.010 | 17.0609 | | | |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound Upper Bound | -40.604 36.584 | | | |
| | | 5% Trimmed Mean | | -.572 | | | |
| | | Median | | .750 | | | |
| | | Variance | | 2910.748 | | | |
| | | Std. Deviation | | 53.9513 | | | |
| | | Minimum | | -128.1 | | | |
| | | Maximum | | 98.2 | | | |
| | | Range | | 226.3 | | | |
| | | Interquartile Range | | 8.7 | | | |
| | | Skewness | | -.881 | .687 | | |
| | | Kurtosis | | 4.770 | 1.334 | | |
| | | | Subkutan | Mean | 11.930 | 7.7100 | |
| | | | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound Upper Bound | -5.511 29.371 | |
| | | | | 5% Trimmed Mean | | 11.072 | |
| Median | | | | 2.700 | | | |
| Variance | | | | 594.445 | | | |
| Std. Deviation | | | | 24.3812 | | | |
| Minimum | | | | -22.8 | | | |
| Maximum | | | | 62.1 | | | |
| Range | | | | 84.9 | | | |
| Interquartile Range | | | | 29.3 | | | |
| Skewness | | | | .874 | .687 | | |
| Kurtosis | | | | .811 | 1.334 | | |

Tests of Normality

| Heparin | | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|-----------|------------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
| | | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| deltaPTTK | Intrav ena | .362 | 10 | .001 | .719 | 10 | .002 |
| | Subkutan | .232 | 10 | .135 | .929 | 10 | .438 |

a. Lilliefors Significance Correction



a. Uji Mann-Whitney delta PTTK

Ranks

| Heparin | | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-----------|-----------|----|-----------|--------------|
| deltaPTTK | Intravena | 10 | 9.80 | 98.00 |
| | Subkutan | 10 | 11.20 | 112.00 |
| | Total | 20 | | |

Test Statistics^b

| | deltaPTTK |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | 43.000 |
| Wilcoxon W | 98.000 |
| Z | -.529 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .597 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .631 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Heparin

LAMPIRAN 2

Daftar Pasien

| Heparin | Umur | Jenis Kelamin | PPT pre | PPT post | PTTK pre | PTTK post | Delta PPT | Delta PTTK |
|-----------|-------|---------------|---------|----------|----------|-----------|-----------|------------|
| Intravena | >60 | Perempuan | 11.9 | 12.1 | 20.9 | 29.5 | 0.2 | 8.6 |
| Intravena | 41-60 | Perempuan | 14.4 | 17.5 | 28.3 | 126.5 | 3.1 | 98.2 |
| Intravena | 41-60 | Perempuan | 17.3 | 12.4 | 32.3 | 31 | -4.9 | -1.3 |
| Intravena | 41-60 | Perempuan | 26.5 | 15.7 | 158.7 | 30.6 | -10.8 | -128.1 |
| Intravena | 41-60 | Perempuan | 17 | 22.8 | 31.4 | 36.1 | 5.8 | 4.7 |
| Intravena | 20-40 | Laki - Laki | 14.3 | 12 | 28.4 | 27.2 | -2.3 | -1.2 |
| Intravena | 20-40 | Laki - Laki | 17.2 | 14.2 | 28 | 30.7 | -3 | 2.7 |
| Intravena | >60 | Perempuan | 11.7 | 11.3 | 41.1 | 33.9 | -0.4 | -7.2 |
| Intravena | 41-60 | Perempuan | 12.5 | 12.8 | 33.2 | 31.8 | 0.3 | -1.4 |
| Intravena | 41-60 | Laki - Laki | 13 | 11.3 | 32.6 | 37.5 | -1.7 | 4.9 |
| Subkutan | 20-40 | Perempuan | 13.8 | 13.8 | 52.2 | 29.4 | 0 | -22.8 |
| Subkutan | >60 | Perempuan | 20 | 12.5 | 44 | 67.8 | -7.5 | 23.8 |
| Subkutan | 20-40 | Perempuan | 10.7 | 14 | 23.3 | 21.8 | 3.3 | -1.5 |
| Subkutan | 41-60 | Perempuan | 18 | 21.4 | 24.7 | 28.4 | 3.4 | 3.7 |
| Subkutan | 20-40 | Perempuan | 13.5 | 12 | 30.9 | 67.5 | -1.5 | 36.6 |
| Subkutan | 20-40 | Perempuan | 11.9 | 14 | 28.4 | 27.6 | 2.1 | -0.8 |
| Subkutan | 20-40 | Laki - Laki | 15.7 | 13.1 | 37.2 | 38.9 | -2.6 | 1.7 |
| Subkutan | 20-40 | Perempuan | 14.6 | 12.3 | 13 | 75.1 | -2.3 | 62.1 |
| Subkutan | 41-60 | Laki - Laki | 16.5 | 13.8 | 32.1 | 27.4 | -2.7 | -4.7 |
| Subkutan | 41-60 | Perempuan | 12.1 | 10 | 25.3 | 46.5 | -2.1 | 21.2 |

LAMPIRAN 3. *Ethical Clearance*

**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
DAN RSUP dr KARIADI SEMARANG**
Sekretariat : Kantor Dekanat FK Undip Lt.3
Jl. Dr. Soetomo 18. Semarang
Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905



ETHICAL CLEARANCE
No. 177/EC/FK/RSDK/2012

Komis Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
RSUP. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN
Penelitian dengan judul :


**PERBANDINGAN PEMBERIAN HEPARIN INTRAVENA DAN
SUBKUTAN TERHADAP KADAR PPT DAN PTK PADA
PENCEGAHAN DEEP VEIN THROMBOSIS**

Peneliti Utama : Djanuar Rizki
Pembimbing : dr. Danu Soesilowati, Sp.An
Penelitian : Dilaksanakan di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang
dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik
Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004.

Peneliti harus melampirkan 2 kopi lembar Informed consent yang telah disetujui
dan ditandatangani oleh peserta penelitian pada laporan penelitian.

Fakultas Kedokteran Undip
Dekan


dr. Endang Ambarwati, Sp.KFR(K)
NIP. 19560806 198503 2 001

Semarang, 8 Mei 2012
Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi
Sekretaris


Prof. dr. Siti Fatimah Muis, M.Sc, Sp.GK
NIP. 13036806700

LAMPIRAN 4. Surat Permohonan *Ethical Clearance*



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Dokter Soetomo 18, (Komplek Zona Pendidikan RSUP Dr. Kariadi) Semarang 50231
Telepon (024) 8311480, 8311523, Faksimile (024) 8446905

Nomor : i&A /UN7.3.4/D1/PP/2012
Lampiran : Proposal
Perihal : Permohonan ethical clearance

28 MAR 2012

Yth. Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Semarang

Dengan hormat,

Bersama ini kami hadapkan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro :

Nama : Djanuar Rizki
NIM : G2A 008 062
Semester : VIII (Delapan)

Mohon ditinjau/direview kesesuaian dengan etika untuk mengambil data penelitian, guna penelitian dalam rangka penyusunan Karya Tulis Ilmiah. Terlampir bersama ini proposal penelitian mahasiswa yang bersangkutan.

Judul/Topik : Perbandingan Pemberian Heparin Intravena dan Subkutan Terhadap Kadar PPT dan PTTK Pada Pencegahan *Deep Vein Thrombosis*

Pembimbing : dr. Danu Soesilowati, Sp.An

Atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Pembantu Dekan I



dr. Herman Kristanto, MS, Sp. OG(K)
NIP. 19630505 198903 1 003 7

Tembusan Yth. :

1. Komisi Etik FK Undip/ RSUP Dr. Kariadi Semarang
2. Ketua Tim Karya Tulis Ilmiah FK Undip
3. Pembimbing
4. Mahasiswa Yang Bersangkutan

LAMPIRAN 5. Surat Permohonan Ijin Pengambilan Data



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Dokter Soetomo 18, (Komplek Zona Pendidikan RSUP Dr. Kariadi) Semarang 50231
Telepon (024) 8311480, 8311523, Faksimile (024) 8446905

Nomor : 1843 /UN7.3.4/D1/PP/2012
Lampiran : Proposal
Perihal : Permohonan ijin peminjaman rekam medik

28 MAR 2012

Yth. Direktur Utama
RSUP Dr. Kariadi
Semarang

Dengan hormat,

Bersama ini kami hadapkan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro :

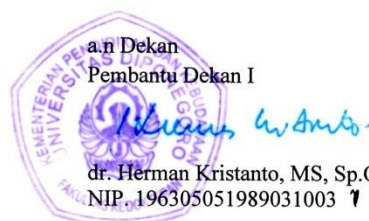
Nama : Djanuar Rizki
NIM : G2A 008 062
Semester : VIII (Delapan)

Mohon diijinkan meminjam data rekam medik di Bagian Anestesi RSUP Dr. Kariadi Semarang, dalam rangka penyusunan Karya Tulis Ilmiah mahasiswa. Terlampir bersama ini proposal penelitian mahasiswa yang bersangkutan.

Judul/Topik : Perbandingan Pemberian Heparin Intravena dan Subkutan Terhadap Kadar PPT dan PTTK Pada Pencegahan *Deep Vein Thrombosis*

Pembimbing : dr. Danu Soesilowati, Sp.An

Atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.



a.n Dekan
Pembantu Dekan I

dr. Herman Kristanto, MS, Sp. OG(K)
NIP. 196305051989031003

Tembusan Yth. :

1. Dekan FK Undip (sebagai laporan)
2. Ketua Tim Karya Tulis Ilmiah FK Undip
3. Ketua UP3 FK Undip
4. Kepala Bagian Diklit RSUP Dr. Kariadi Semarang
5. Kepala Instalasi Rekam Medik RSUP Dr. Kariadi Semarang
6. Pembimbing

LAMPIRAN 6. Surat Permohonan Ijin Penelitian



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Dokter Soetomo 18, (Komplek Zona Pendidikan RSUP Dr. Kariadi) Semarang 50231
Telepon (024) 8311480, 8311523, Faksimile (024) 8446905

Nomor : 1842 /UN7.3.4/D1/PP/2012
Lampiran : Proposal
Perihal : Permohonan ijin penelitian

28 MAR 2012

Yth. Direktur Utama
RSUP Dr. Kariadi
Semarang

Dengan hormat,

Bersama ini kami hadapkan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro :

Nama : Djanuar Rizki
NIM : G2A 008 062
Semester : VIII (Delapan)

Mohon diijinkan melakukan penelitian di ICU/ HCU RSUP Dr. Karyadi Semarang, dalam rangka penyusunan Karya Tulis Ilmiah. Terlampir bersama ini proposal penelitian mahasiswa yang bersangkutan.

Judul/Topik : Perbandingan Pemberian Heparin Intravena dan Subkutan Terhadap Kadar PPT dan PTTK Pada Pencegahan *Deep Vein Thrombosis*

Pembimbing : dr. Danu Soesilowati, Sp.An

Atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.



a.n Dekan
Pembantu Dekan I

dr. Herman Kristanto, MS, Sp. OG(K)
NIP. 196305051989031003

Tembusan Yth. :

1. Dekan (sebagai laporan)
2. Ketua Tim Karya Tulis Ilmiah FK Undip
3. Ketua UP3 FK Undip
4. Kepala Bagian Diklit RSUP Dr. Kariadi Semarang
5. Pembimbing
6. Mahasiswa Yang Bersangkutan

LAMPIRAN 7**Identitas**

Nama : Djanuar Rizki
NIM : G2A008062
Tempat/tanggal lahir : Ternate / 16 Januari 1990
Jenis kelamin : Laki-laki
Alamat : Jln. Tanah Tinggi, kel. Maliaro. Kota Ternate
Nomor telpon : -
Nomor HP : 085740960809
e-mail : once_peace16@yahoo.co.id

Riwayat Pendidikan Formal

1. SD : SDN Inpres Tanah Tinggi 2 Kota Ternate Lulus tahun : 2002
2. SMP : SMP Negeri 1 Kota Ternate Lulus tahun : 2005
3. SMA : SMA Negeri 1 Kota Ternate Lulus tahun : 2008
4. FK UNDIP : Masuk Tahun : 2008