



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

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian akhir Karya Tulis Ilmiah
mahasiswa program Strata-1 Kedokteran Umum**

**VALENTINO RANGGA PRADIPTA
G2A 008 189**

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

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL PENELITIAN

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

Disusun oleh:

**VALENTINO RANGGA PRADIPTA
G2A 008 189**

Telah disetujui:

Semarang, 4 Agustus 2012

Penguji

Pembimbing

dr. Witjaksono, M.Kes., Sp.An
NIP. 195008161977031001

dr. Danu Soesilowati, Sp.An
NIP. 196911132000032005

Ketua Penguji

dr. RR Mahayu Dewi Ariani, M.Si.Med
NIP. 198104212008122002

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Valentino Rangga Pradipta

NIM : G2A 008 189

Alamat : Jl. Perdana Gg. Citra Perdana 7B Pontianak, Kalimantan Barat

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran
UNDIP Semarang

Dengan ini menyatakan bahwa,

- a) 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.
- b) Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
- c) 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,

Valentino Rangga Pradipta

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penulis menyadari sulit bagi penulis untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Bersama ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada:

1. Prof. Sudharto P. Hadi, MES, Ph.D selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro
2. dr. Endang Ambarwati, Sp. KFR selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar
3. dr. Danu Soesilowati, Sp. An selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini
4. dr. Witjaksono, M.Kes.,Sp.An dan dr. RR Mahayu Dewi Ariani, M.Si.Med selaku reviewer yang telah memberikan masukan kepada penulis terkait Karya Tulis Ilmiah ini
5. dr. Sigit Kusdaryono, Sp.An yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan KTI ini dengan baik
6. Orang tua beserta keluarga yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material kepada penulis
7. Para sahabat yang selalu memberikan dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini

8. Serta pihak lain yang tidak mungkin penulis sebutkan satu persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

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	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
ABSTRAK	xii
ABSTRACT.....	xiii
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 Orisinalitas Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Deep Vein Thrombosis</i>	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Patogenesis	6
2.1.4 Sistem Koagulasi	8
2.1.5 Faktor Risiko	10
2.1.6 Diagnosis	12
2.1.7 Pencegahan	15
2.2 Heparin	19

2.2.1 Indikasi	19
2.2.2 Farmakodinamik	20
2.2.3 Farmakokinetik	23
2.2.4 Posologi	24
2.2.5 Efek Samping	25
2.3 Fibrinogen	26
BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	29
3.1 Kerangka Teori	29
3.2 Kerangka Konsep	30
3.3 Hipotesis	30
BAB 4 METODE PENELITIAN	31
4.1 Ruang Lingkup Penelitian	31
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	31
4.2.1 Tempat Penelitian	31
4.2.2 Waktu Penelitian	31
4.3 Rancangan Penelitian	31
4.4 Populasi dan Sampel Penelitian	32
4.4.1 Populasi Target	32
4.4.2 Populasi Terjangkau	32
4.4.3 Sampel Penelitian	32
4.4.4 Metode Sampling	33
4.4.5 Besar Sampel	33
4.5 Variabel Penelitian	34
4.5.1 Variabel Bebas	34
4.5.1 Variabel Terikat	34
4.6 Definisi Operasional	34
4.7 Cara Pengumpulan Data	35
4.7.1 Jenis Data	35
4.7.2 Cara Kerja	35
4.8 Alur Penelitian	36
4.9 Analisis Data	37

4.10 Etika Penelitian	37
BAB 5 HASIL PENELITIAN	38
5.1 Analisis Sampel	38
5.2 Analisis Inferensial	40
BAB 6 PEMBAHASAN	44
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	47
7.1 Simpulan	47
7.2 Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	49

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian	4
Tabel 2. <i>Clinical Decision Rule for Diagnosing DVT</i>	13
Tabel 3. Tingkatan Risiko Tromboemboli	18
Tabel 4. Karakteristik umum subyek pada masing-masing kelompok	38
Tabel 5. Frekuensi umur dan jenis kelamin	39
Tabel 6. Data karakteristik kelompok heparin intravena	40
Tabel 7. Rerata kadar fibrinogen pasien kelompok heparin intravena	41
Tabel 8. Data karakteristik kelompok heparin subkutan	42
Tabel 9. Rerata kadar fibrinogen pasien kelompok heparin subkutan	42
Tabel 10. Rerata perbedaan kadar fibrinogen pada kedua kelompok	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	: Kaskade Koagulasi	10
Gambar 2	: Mekanisme Kerja Heparin	21
Gambar 3	: Struktur Fibrinogen	27

DAFTAR SINGKATAN

APTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DVT	: Deep Vein Thrombosis
EP	: Emboli Pulmo
FBG	: Fibrinogen
FPA	: Fibrinopeptida A
FPB	: Fibrinopeptida B
IV	: Intra Vena
LMWH	: Low Molecular Weight Heparin
PTT	: Partial Thromboplastin Time
SK	: Subkutan
UFH	: Unfractionated Heparin

ABSTRAK

Latar belakang penelitian: Deep vein thrombosis (DVT) adalah suatu kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam, terutama di tungkai bawah dan inguinal. Bekuan darah dapat menghambat darah dari tungkai bawah ke jantung. DVT merupakan penyakit yang sering terjadi dan dapat berakibat fatal serta kematian jika tidak didiagnosa dan diobati secara efektif. Pemberian antikoagulan seperti heparin baik secara intravena maupun subkutan dapat membantu mencegah terjadinya thrombus. Kadar fibrinogen berbanding lurus dengan risiko terjadinya thrombus.

Tujuan: Untuk mengetahui perbedaan pengaruh heparin intravena dan subkutan sebagai profilaksis DVT terhadap kadar fibrinogen pasien di ICU.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan cross-sectional. Data diambil dari data sekunder dengan jumlah sampel 20 yang dibagi kedalam dua kelompok. Kelompok 1 adalah data pasien ICU yang diberikan heparin intravena dan kelompok 2 diberikan heparin subkutan. Kadar fibrinogen dicatat sebelum dan sesudah pemberian satu hari heparin, kemudian dibandingkan perbedaannya.

Hasil : Ada perbedaan yang tidak signifikan ($p=0,226$) antara kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena ($388,56\pm 209,31$ mg/dl vs $468,93\pm 178,38$ mg/dl). Pada pemberian subkutan didapatkan kenaikan kadar fibrinogen yang signifikan ($p=0,006$) sebelum dan sesudah pemberian heparin ($265,27\pm 90,67$ mg/dl vs $453,93\pm 112,49$ mg/dl). Setelah selisih pre-post kadar fibrinogen kedua kelompok dibandingkan ($60,37\pm 228,85$ mg/dl vs $188,66\pm 169,19$ mg/dl), didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p=0,171$).

Kesimpulan: Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada pemberian heparin intravena dan subkutan terhadap kadar fibrinogen sebagai profilaksis deep vein thrombosis di ICU.

Kata kunci: heparin intravena, heparin subkutan, kadar fibrinogen, deep vein thrombosis

ABSTRACT

Background: Deep vein thrombosis (DVT) is a condition where thrombus is formed in a deep vein especially in the lower limbs and inguinal. Blood clots can obstruct blood flow from lower limbs to the heart. DVT is an often occurred disease and can be fatal and deathly if it is not get diagnosed and treated effectively. Giving anticoagulants such as heparin either intravenously or subcutaneously can prevent thrombus formation. Fibrinogen levels is directly proportional to the risk of a thrombus generation.

Aim: To compare the effectivity of intravenous heparin and subcutaneous against fibrinogen level of patients in ICU as a prophylactic of DVT.

Methods: An observational study with cross-sectional approach. Data were derived from secondary data with total sample of 20 which divided into two groups. Group 1 was an ICU patient who given intravenous heparin and Group 2 given subcutaneous heparin. Fibrinogen levels were recorded and compared before and after one day heparin administration.

Results: There is no significant differences ($p=0,226$) between fibrinogen levels before and after intravenous heparin administration ($388,56\pm 209,31$ mg/dl vs $468,93\pm 178,38$ mg/dl). In subcutaneous heparin group there is a significant ($p=0,006$) increase in levels of fibrinogen before and after heparin administration ($265,27\pm 90,67$ mg/dl vs $453,93\pm 112,49$ mg/dl). After comparing pre-post fibrinogen levels in both groups ($60,37\pm 228,85$ mg/dl vs $188,66\pm 169,19$ mg/dl), we obtained no significant difference between two groups ($p=0,171$).

Conclusions: No significant differences between administering heparin intravenously and subcutaneously against fibrinogen levels as a prophylactic of deep vein thrombosis in ICU.

Key words: Intravenous heparin, subcutaneous heparin, fibrinogen levels, deep vein thrombosis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Trombosis vena dalam atau *deep vein thrombosis* (DVT) adalah suatu kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam, terutama di tungkai bawah dan inguinal. DVT adalah penyakit yang sering terjadi dan dapat berakibat fatal serta kematian jika tidak didiagnosa dan diobati secara efektif. Kematian dapat terjadi ketika trombus pada vena pecah dan membentuk emboli pulmo, yang kemudian masuk dan menyumbat arteri pulmonalis.¹

DVT menyerang jutaan orang di seluruh dunia dan menyebabkan beberapa ratus ribu kematian setiap tahun di Amerika Serikat. Insiden DVT di Amerika Serikat adalah 159 per 100 ribu atau sekitar 398 ribu per tahun.²⁻⁴ Dari sekitar 7 juta pasien yang selesai dirawat di 944 rumah sakit di Amerika, tromboemboli vena adalah komplikasi medis kedua terbanyak, penyebab peningkatan lama rawatan, dan penyebab kematian ketiga terbanyak. Oleh karena hal itulah strategi pencegahan DVT harus direncanakan sejak awal dan didukung penuh mengingat risiko yang mungkin terjadi.⁵

Perawatan dan profilaksis DVT salah satunya adalah dengan pemberian antikoagulan heparin. Heparin yang juga dikenal sebagai *Unfractionated Heparin* (UFH) dan derivatnya yaitu *Low Molecular Weight Heparin* (enoxaparin, dalteparin, tinzaparin) dinyatakan efektif dalam mencegah *deep vein thrombosis* dan risiko emboli paru.⁶ Heparin umumnya diberikan secara intravena, tetapi bisa

juga diberikan subkutan. Efikasi dari kedua metode di atas telah diteliti oleh banyak peneliti yang masing-masing memberikan hasil yang berbeda dan kontroversial. Kedua metode memberikan keuntungan dan komplikasi yang berbeda. Pemberian intravena dapat menimbulkan keadaan bacteremia dan phlebitis, sedangkan pemberian subkutan sering menyebabkan kemerahan pada tempat injeksi. Pemberian subkutan banyak dianjurkan karena mengurangi waktu yang digunakan petugas medis dalam administrasi obat, serta juga dapat mengurangi risiko phlebitis dan bactereimia.⁷

Penelitian ini bertujuan membandingkan keefektifitasan kerja antikoagulan heparin intravena dan subkutan dengan cara menilai kadar fibrinogen pada masing-masing perlakuan. Fibrinogen adalah protein yang diproduksi oleh hepar dan merupakan salah satu faktor pembekuan. Dengan menilai dan membandingkan kadar fibrinogen pada kedua perlakuan, maka akan didapat suatu hasil yang kemudian dapat digunakan sebagai pertimbangan terapi mana yang lebih efektif sebagai tromboprolaksis pada DVT.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan pengaruh heparin intravena dan subkutan sebagai profilaksis DVT terhadap kadar fibrinogen pasien di ICU?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan pengaruh heparin intravena dan subkutan sebagai profilaksis DVT terhadap kadar fibrinogen pasien di ICU.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena.
2. Membandingkan kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin subkutan.
3. Membandingkan pengaruh pemberian heparin intravena dan subkutan terhadap kadar fibrinogen.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil yang didapat dapat dijadikan sumbangan teori dan penerapan penggunaan heparin sebagai profilaksis DVT pasien di ICU.
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi landasan untuk penelitian-penelitian yang lebih lanjut.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Orisinalitas penelitian

No	Peneliti	Judul	Hasil
1	<i>A.M. Robinson, K.A. McLean, M. Greaves and K.S. Channer</i>	<i>Subcutaneous versus intravenous administration of heparin in the treatment of deep vein thrombosis; which do patient prefer? A randomized cross-over study.</i>	<i>Patient overall preference was for subcutaneous treatment.</i>
2	<i>Prisco D. et al</i>	<i>Effect of low-dose heparin on fibrinogen levels in patients with chronic ischemic heart disease.</i>	<i>The present results indicate that low-dose heparin can effectively control the increased abnormal thrombin generation and elevated fibrinogen levels in patients with ischemic heart disease, possibly decreasing the risk of cardiovascular death.</i>
3	<i>Ruggioero et al</i>	<i>Heparin effect on plasma fibrinogen in the thrombophilic syndrome</i>	<i>Statistically significant results proved that heparin reduces the plasma fibrinogen progressively over a treatment period of 6 weeks.</i>
4	<i>Mark Levine et al</i>	<i>A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis</i>	<i>Low-molecular-weight heparin can be used safely and effectively to treat patients with proximal deep-vein thrombosis at home.</i>

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Deep Vein Thrombosis (DVT)*

2.1.1 Definisi

Trombosis adalah suatu pembentukan bekuan darah (trombus) di dalam pembuluh darah. Bekuan darah pada keadaan normal terbentuk untuk mencegah perdarahan. Trombus adalah bekuan abnormal dalam pembuluh darah yang terbentuk walaupun tidak ada kebocoran. Trombus merupakan massa seluler yang menjadi satu oleh jaringan fibrin. Trombus terbagi 3 macam yaitu: merah (trombus koagulasi), putih (trombus aglutinasi) dan trombus 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, leukosit dengan sedikit eritrosit, biasanya terdapat dalam arteri. Bentuk yang paling banyak adalah bentuk campuran.^{4,5}

Trombosis vena dalam atau *deep vein thrombosis (DVT)* adalah suatu kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam, terutama di tungkai bawah dan inguinal. Bekuan darah dapat menghambat darah dari tungkai bawah ke jantung. DVT merupakan penyakit yang sering terjadi dan dapat berakibat fatal serta kematian jika tidak didiagnosa dan diobati secara efektif. Kematian dapat terjadi ketika trombus pada vena pecah dan membentuk emboli pulmo, yang kemudian masuk dan menyumbat arteri pulmonalis.¹

2.1.2 Epidemiologi

DVT menyerang jutaan orang di seluruh dunia dan menyebabkan beberapa ratus ribu kematian setiap tahun di Amerika Serikat. Insiden DVT di Amerika Serikat adalah 159 per 100 ribu atau sekitar 398 ribu per tahun. Tingkat fatalitas kasus *deep vein thrombosis*, terutama karena kasus *pulmonary embolism* yang fatal, berkisar dari 1% pada pasien-pasien muda sampai 10% pada pasien yang lebih tua, dan tertinggi pada mereka dengan penyakit keganasan.²⁻⁴

Tanpa tromboprolifaksis, insidensi DVT yang diperoleh di rumah sakit secara objektif adalah 10-40% pada seluruh pasien medikal dan surgikal dan 40-60% pada operasi ortopedik mayor. Dari sekitar 7 juta pasien yang selesai dirawat di 944 rumah sakit di Amerika, tromboemboli vena adalah komplikasi medis kedua terbanyak, penyebab peningkatan lama rawatan, dan penyebab kematian ketiga terbanyak. Oleh karena itulah strategi pencegahan DVT harus direncanakan sejak awal dan didukung penuh mengingat risiko yang mungkin terjadi.⁵

2.1.3 Patogenesis

Dalam keadaan normal, darah yang bersirkulasi berada dalam keadaan cair, tetapi akan membentuk bekuan jika teraktivasi atau terpapar dengan suatu permukaan. Pada abad ke-18 Hunter mengajukan hipotesis bahwa trombosis vena disebabkan oleh penyumbatan vena oleh bekuan darah, dan pada paruh kedua abad ke 19, Virchow mengungkapkan suatu triad yang merupakan dasar terbentuknya thrombus, yang dikenal sebagai Triad Virchow. Triad ini terdiri dari: 1). gangguan pada aliran darah yang mengakibatkan stasis

vena (*venous stasis*), 2). gangguan pada keseimbangan antara prokoagulan dan antikoagulan yang menyebabkan aktivasi faktor pembekuan (*hypercoagulable states*), dan 3). gangguan pada dinding pembuluh darah (endotel) yang menyebabkan prokoagulan (*injury to the venous wall*).^{10,11}

Trombosis terjadi jika keseimbangan antara faktor trombogenik dan mekanisme protektif terganggu. Faktor trombogenik meliputi:¹⁰

- 1) Gangguan sel endotel
- 2) Terpaparnya subendotel akibat hilangnya sel endotel
- 3) Aktivasi trombosit atau interaksinya dengan kolagen subendotel atau faktor von Willebrand
- 4) Aktivasi koagulasi
- 5) Terganggunya fibrinolisis
- 6) Stasis

Mekanisme protektif terdiri dari:

- 1) Faktor antitrombotik yang dilepaskan oleh sel endotel yang utuh
- 2) Netralisasi faktor pembekuan yang aktif oleh komponen sel endotel
- 3) Hambatan faktor pembekuan yang aktif oleh inhibitor
- 4) Pemecahan faktor pembekuan oleh protease
- 5) Pengenceran faktor pembekuan yang aktif dan trombosit yang beragregasi oleh aliran darah
- 6) Lisisnya trombus oleh system fibrinolisis

Trombus terdiri dari fibrin dan sel-sel darah. Trombus vena terutama terbentuk di daerah stasis dan terdiri dari eritrosit dengan fibrin dalam jumlah

yang besar, sedikit trombosit dan komponen leukosit yang terikat pada fibrin. Kelainan biasanya dimulai dengan proses trombotik yang murni, baru kemudian dilanjutkan dengan inflamasi sebagai reaksi sekunder.^{10,11}

DVT 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 trombus menggambarkan keseimbangan antara efek rangsangan trombotik dan berbagai mekanisme protektif.⁹

2.1.4 Sistem Koagulasi

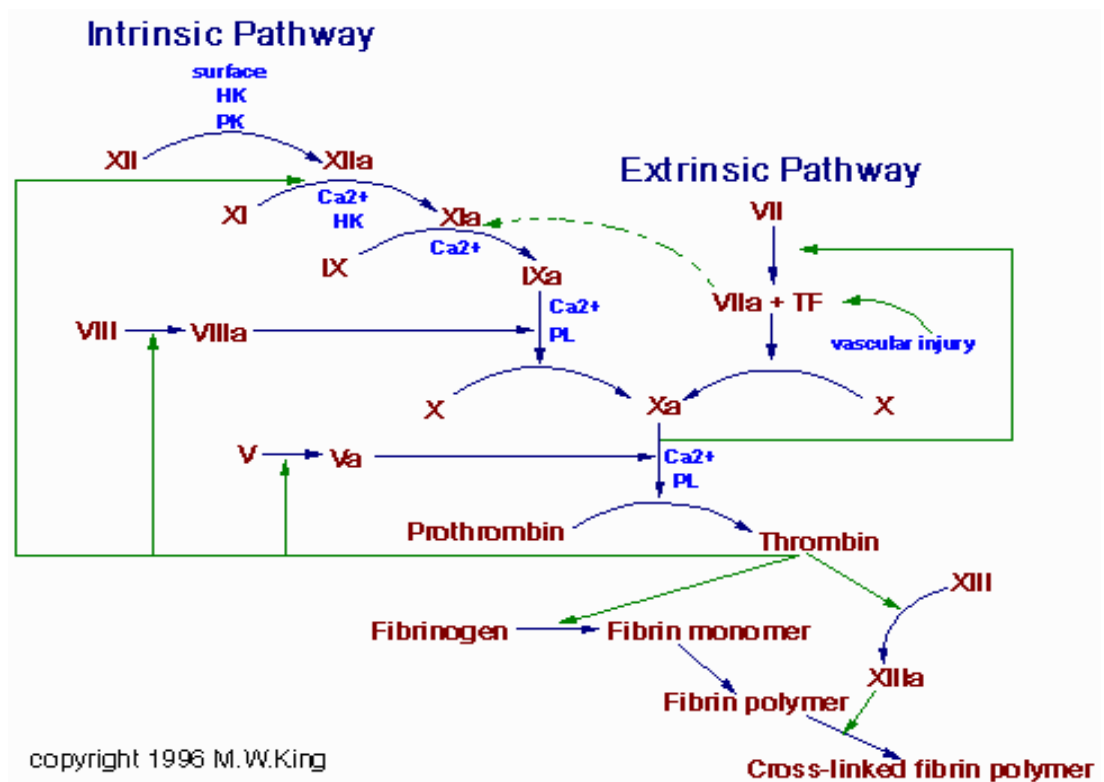
Sistem koagulasi terdiri dari dua komponen, yaitu komponen seluler dan komponen molekuler. Komponen seluler adalah trombosit, sel endotel, monosit dan eritrosit, sedangkan komponen molekuler adalah faktor-faktor koagulasi dan inhibitorynya, faktor fibrinolisis dan inhibitorynya, protein adhesif (contoh: *von Willebrand factor* (vWF)), protein interseluler, *acute-phase proteins*, immunoglobulin, ion kalsium, fosfolipid, prostaglandin dan beberapa sitokin lain. Protein-protein koagulasi adalah komponen inti dari sistem hemostasis.⁹

Pada pembuluh darah yang rusak, kaskade koagulasi secara cepat diaktifasi untuk menghasilkan trombin dan akhirnya membentuk solid fibrin dari soluble fibrinogen, memperkuat plak trombosit primer.¹²

Koagulasi dimulai dengan dua mekanisme yang berbeda, yaitu proses aktivasi kontak dan kerja dari *tissue factor*. Aktivasi kontak mengawali suatu rangkaian dari reaksi-reaksi yang melibatkan faktor XII, faktor XI, faktor IX,

faktor VIII, prekalikrein, *High Molecular Weight Kininogen* (HMWK), dan platelet factor 3 (PF-3). Reaksi-reaksi ini berperan untuk pembentukan suatu enzim yang mengaktifasi faktor X, dimana reaksi-reaksi tersebut dinamakan jalur instrinsik (*intrinsic pathway*). Sedangkan koagulasi yang dimulai dengan *tissue factor*, dimana suatu interaksi antara *tissue factor* ini dengan faktor VII, akan menghasilkan suatu enzim yang juga mengaktifasi faktor X. Ini dinamakan jalur ekstrinsik (*extrinsic pathway*). Langkah selanjutnya dalam proses koagulasi melibatkan faktor X dan V, PF-3, protrombin, dan fibrinogen. Reaksi-reaksi ini dinamakan jalur bersama (*common pathway*).¹²

Activated factor Xa adalah tempat dimana kaskade koagulasi jalur intrinsik dan ekstrinsik bertemu. Faktor Xa berikatan dengan faktor Va (diaktifasi oleh trombin), yang mana dengan kalsium dan fosfolipid disebut kompleks prothrombinase, yang secara cepat merubah protrombin menjadi trombin.¹² Trombin yang terbentuk kemudian mengaktifasi fibrinogen menjadi fibrin. Sebagai tambahan, thrombin kemudian mengaktifasi *thrombin-activatable-fibrinolysis-inhibitor* (TAFI) yang melindungi bekuan fibrin dari aktifitas fibrinolisis. Skema jalur intrinsic dan jalur ekstrinsik pembekuan darah dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Kaskade koagulasi

2.1.5 Faktor Risiko

Faktor risiko terjadinya tromboemboli vena dapat dibagi menjadi 3 kelompok risiko, yaitu faktor tindakan bedah, faktor medikal dan faktor herediter/pasien.^{8,9}

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

Faktor risiko terjadinya DVT di ICU dari yang paling tinggi angka kejadiannya adalah sebagai berikut: *associated medical condition, post delivery*, operasi mayor, keganasan, umur 50 tahun ke atas, kehamilan, post trauma, vena varicose dan riwayat DVT sebelumnya.¹³

2.1.6 Diagnosis

Anamnesis dan pemeriksaan fisik merupakan hal yang sangat penting dalam pendekatan pasien dengan dugaan trombosis. Keluhan utama pasien dengan DVT adalah kaki yang bengkak dan nyeri. Riwayat penyakit sebelumnya merupakan hal penting karena dapat diketahui faktor risiko dan riwayat trombosis sebelumnya. Adanya riwayat trombosis dalam keluarga juga merupakan hal penting.¹⁰

Pada pemeriksaan fisik, tanda-tanda klinis yang klasik tidak selalu ditemukan. Gambaran klasik DVT adalah edema tungkai unilateral, eritema, hangat, nyeri, dapat diraba pembuluh darah superficial, dan tanda Homan yang positif (sakit di calf atau di belakang lutut saat dalam posisi dorsoflexi).¹⁰

Kemungkinan klinis DVT dapat dinilai dari beberapa petunjuk seperti yang tercantum pada tabel 2.¹⁴

Tabel 2. *Clinical Decision Rule for Diagnosing DVT* (Wells et al, 1997)

Decision rule for clinically suspected DVT	Points
Active cancer (patient receiving treatment for cancer within the previous 6 months or currently receiving palliative treatment)	1
Paralysis, paresis or recent plaster immobilization of the lower extremities	1
Recently bedridden for ≥ 3 days or major surgery within the previous 12 weeks requiring general or regional anesthesia	1
Localized tenderness along the distribution of the deep venous system	1
Entire leg swollen	1
Calf swelling at least 3cm larger than that on the asymptomatic side (measured 10 cm below tibial tuberosity)	1
Pitting edema confined to the symptomatic leg	1
Collateral superficial veins (nonvaricose)	1
Previously documented DVT	1
Alternative diagnosis at least as likely as DVT	-2
Score <2 : DVT unlikely ≥ 2 : DVT likely	

Pada pemeriksaan laboratorium hemostasis didapatkan peningkatan D-dimer dan penurunan antitrombin. Peningkatan D-dimer merupakan indikator adanya trombosis yang aktif. Pemeriksaan ini sensitif tetapi tidak spesifik, dan sebenarnya lebih berperan untuk menyingkirkan kemungkinan adanya trombosis bila hasilnya negatif.¹⁰ 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.^{14,15}

Pemeriksaan radiologis merupakan pemeriksaan yang penting untuk mendiagnosis trombosis. Pada DVT, pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah venografi/flebografi, ultrasonografi (USG) Doppler (duplex scanning), USG kompresi, *Venous Impedance Plethysmography* (IPG) dan MRI. MRI umumnya digunakan untuk mendiagnosis DVT pada perempuan hamil atau pada DVT di daerah pelvis, iliaka dan vena kava di mana duplex scanning pada ekstremitas bawah menunjukkan hasil negatif.¹⁰

Pemeriksaan venografi merupakan gold standar klasik untuk DVT. Walaupun sangat akurat, metode ini memerlukan fasilitas radiologis dan juga invasif, sehingga kadang tidak nyaman untuk pasien dan mempunyai risiko pada pasien yang memiliki alergi terhadap kontras. Saat ini pemeriksaan USG lebih dipakai daripada venografi. Metode ini mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi (95-100%) untuk pasien dengan DVT simptomatis proximal.¹⁶

Akan tetapi tujuan utama dari pemeriksaan penunjang adalah untuk menegakkan diagnosis DVT secara cepat dan aman, oleh karena itu kombinasi dari hasil pemeriksaan fisik dan pengukuran kadar D-Dimer merupakan pilihan pertama dalam diagnosis.¹⁶

2.1.7 Pencegahan

Metode profilaksis tromboemboli vena harus aman, efektif, ekonomis, dan dapat diterima penggunaannya. Strategi pencegahan yang ada sekarang ini adalah ambulasi dini, *graduated compression stockings*, *pneumatic compression devices* dan antikoagulan seperti warfarin, UFH subkutan, dan LMWH.¹⁷

Penggunaan regimen profilaksis tertentu harus didasarkan pada pertimbangan klinis dan faktor risiko. *Graduated compression stockings* dipasang pada ekstremitas bawah dan memiliki profil tekanan yang berbeda sepanjang stocking dengan tujuan mengurangi penumpukan darah vena. Penelitian telah menunjukkan bahwa stocking ini efektif mencegah tromboemboli dengan efek samping minimal. *Pneumatic compression devices* juga disebut *sequential compression devices* memanjang sampai ke lutut atau paha dan juga digunakan sebagai profilaksis DVT. Penggunaan *pneumatic compression devices* mengurangi risiko pembentukan gumpalan darah dengan menstimulasi pelepasan faktor fibrinolisis juga dengan kompresi mekanis dan pencegahan pengumpulan darah vena. Penggunaan *pneumatic compression devices* akan efektif mencegah DVT bila digunakan intraoperatif dan post operatif sampai 5 hari. Akan tetapi pada beberapa pasien dengan faktor risiko tinggi seperti riwayat DVT sebelumnya, kanker dan usia >60 tahun, risiko DVT tetap tinggi meskipun telah menggunakan *pneumatic compression devices*.¹⁷⁻²⁰

Pencegahan DVT secara farmakologis mencakup antagonis vitamin K (warfarin), UFH, dan LMWH. UFH adalah campuran rantai polisakarida dengan berat molekul bervariasi, dari 3000 dalton sampai 30.000 dalton yang

mempengaruhi faktor Xa dan thrombin. LMWH terdiri dari fragmen UFH yang mempunyai respon antikoagulan yang dapat diprediksi dan aktifitas yang lebih terhadap faktor Xa. Pada meta analisis pasien yang mengalami operasi urologi, ortopedi dan bedah umum, disimpulkan bahwa UFH subkutan efektif mencegah DVT pada pasien risiko menengah sampai risiko tinggi, dengan sedikit peningkatan komplikasi perdarahan. Pada pasien ginekologi penggunaan heparin telah dibandingkan dengan kontrol, dimana dijumpai penurunan deteksi DVT pada kelompok yang menggunakan heparin dibandingkan dengan kontrol (3% vs 29%), dengan pemberian 5000 U UFH subkutan 2 jam sebelum operasi dan paska operasi dua kali sehari selama 7 hari.²¹

LMWH diperkenalkan sebagai profilaksis dengan beberapa kelebihan seperti pemberian hanya 1 kali sehari dan keuntungan teoretis berkurangnya risiko perdarahan. Beberapa penelitian telah membandingkan penggunaan LMWH dalteparin 2500 U satu kali sehari dengan UFH 5000 U dua kali sehari untuk perioperatif operasi abdominal, dan tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam hal kejadian DVT ataupun episode perdarahan.^{21,22}

Terapi antikoagulan dengan UFH dan LMWH mempunyai risiko. Risiko utama adalah perdarahan, osteoporosis (terapi UFH berkepanjangan) dan *heparin induced trombocytopenia*. Risiko perdarahan dengan UFH tampaknya lebih tinggi dan tergantung respon individu yang bervariasi.²³

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. Adanya peningkatan risiko perdarahan selama operasi tidak banyak dibuktikan pada beberapa penelitian yang telah dilakukan.²⁴

Pemilihan metode profilaksis bergantung pada penilaian risiko tromboemboli, apakah risiko ringan, sedang ataupun risiko tinggi. Berikut ini beberapa tingkatan risiko tromboemboli pada pasien yang menjalani operasi tanpa profilaksis:¹⁰

Tabel 3. Tingkatan risiko tromboemboli pada pasien yang menjalani operasi tanpa profilaksis

Derajat Risiko	DVT Betis (%)	DVT Proksimal (%)	EP Klinis (%)	EP Fatal (%)	Pencegahan
Risiko Rendah Operasi minor pada pasien usia <40 tahun tanpa faktor risiko tambahan	2	0,4	0,2	0,002	Tidak ada terapi khusus, mobilisasi agresif
Risiko Sedang Operasi minor pada pasien dengan faktor risiko tambahan Operasi bukan mayor pada pasien 40-60 tahun tanpa faktor risiko tambahan	10-20	2-4	1-2	0,1-0,4	LDUH/12 jam, LMWH, ES atau IPC
Risiko Tinggi Operasi bukan mayor pada pasien >60 tahun atau dengan faktor risiko tambahan Operasi mayor pada pasien >40 tahun atau dengan faktor risiko tambahan	20-40	4-8	2-4	0,4-1,0	LDUH/8jam, LMWH atau IPC
Risiko Sangat Tinggi Operasi mayor pada pasien >40 tahun + riwayat tromboemboli vena, kanker atau hypercoagulable state molekuler, artroplasti panggul atau lutut, operasi fraktur panggul, trauma mayor, cedera tulang belakang	40-80	10-20	4-10	0,2-5	LMWH, antikoagulan oral, IPC/ES+LD UH/LMWH atau ADH

*IPC = *intermittent pneumatic compression*; LDUH = *low-dose unfractionated heparin*; LMWH = *low molecular weight heparin*; ES= *elastic stockings*

2.2 Heparin

Heparin, diperkenalkan tahun 1938, merupakan injectable antikoagulan, yang bekerja cepat dan sering digunakan untuk kasus darurat penghambat kerja trombus. Heparin yang sering juga disebut sebagai *unfractionated heparin* (UFH), berasal dari bahasa Yunani hepar yang berarti liver.²⁵ Heparin adalah substansi alami yang berasal dari hati yang berfungsi untuk pencegahan pembentukan bekuan. 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.²⁶

Heparin merupakan campuran glikosaminoglikan anionik rantai lurus dengan berat molekul rata-rata 15.000. Bersifat asam kuat karena adanya grup sulfat dan asam karboksilat. Bentuk heparin dengan berat molekul rendah/ *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) juga dapat bekerja sebagai antikoagulan. Enoksaparin merupakan LMWH pertama di Amerika Serikat.²⁷⁻²⁹

2.2.1 Indikasi

Heparin merupakan satu-satunya antikoagulan yang diberikan secara parenteral dan merupakan obat terpilih bila diperlukan efek yang cepat, misalnya untuk emboli paru dan DVT, oklusi arteri akut atau infark miokard akut. Obat 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. Insidensi trombosis rekuren pada arteri koronaria setelah pengobatan trombolitik berkurang setelah dilakukan pemberian heparin. 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.

27,28

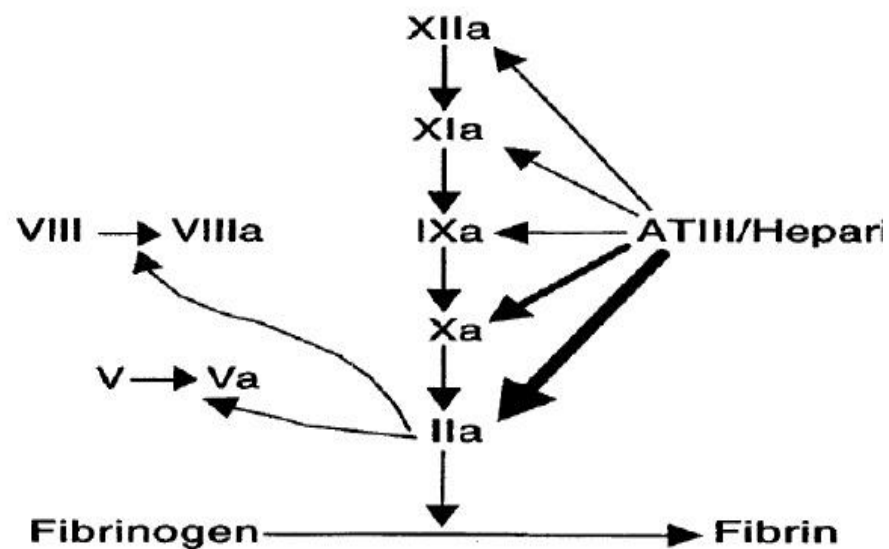
LMWH diindikasikan untuk pencegahan pada tromboembolisme vena, untuk penatalaksanaan trombosis vena, terapi emboli paru akut, dan untuk terapi awal pasien dengan unstable angina. Bila dibandingkan dengan UFH, maka LMWH lebih mempunyai keuntungan yaitu pemberian subkutan satu atau dua kali sehari dengan dosis yang sama dan tidak memerlukan pemantauan laboratorium. Keuntungan yang lain yaitu kemungkinan risiko perdarahan yang lebih sedikit dan dapat diberikan dengan sistem rawat jalan di rumah tanpa memerlukan pemberian intravena kontinu.³⁰

2.2.2 Farmakodinamik

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.

28



Gambar 2. Mekanisme Kerja Heparin (Hirsh J,2001;Sonia S,2001)

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. ²⁸

Heparin intravena memiliki awitan 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.²⁸

Heparin subkutan diabsorpsi lebih lambat melalui pembuluh darah ke dalam jaringan lemak. Heparin subkutan memiliki awitan 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.²⁹

Heparin umumnya diberikan secara intravena, tetapi bisa juga diberikan subkutan. Efikasi dari kedua metode di atas telah diteliti oleh banyak peneliti yang masing-masing memberikan hasil yang berbeda dan kontroversial. Kedua metode memberikan keuntungan dan komplikasi yang berbeda. Pemberian intravena dapat menimbulkan keadaan bakteremia dan flebitis, sedangkan pemberian subkutan sering menyebabkan kemerahan pada tempat injeksi. Pemberian subkutan banyak dianjurkan karena mengurangi waktu yang digunakan petugas medis dalam administrasi obat, serta juga dapat mengurangi risiko flebitis dan bakteremia. Metode subkutan efektif diberikan dua kali sehari.³¹

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 (PTT), atau activated partial thromboplastin time (APTT). Heparin memperpanjang waktu pembekuan darah, PTT dan APTT. Heparin dapat menurunkan trombosit count, menyebabkan trombositopenia. Jika timbul hemoragi diberikan antagonis koagulan protamin sulfat intravena. Protamin dapat menjadi antikoagulan, tetapi dengan adanya heparin dia menjadi antagonis.^{28,29}

2.2.3 Farmakokinetik

Heparin harus diberikan parenteral dengan suntikan subkutan atau intravena karena obat ini tidak diabsorpsi dengan baik oleh mukosa gastrointestinal, dan banyak yang dihancurkan oleh heparinase, suatu enzim hepar. Pemberian melalui subkutan memberikan masa kerja yang lebih lama tetapi efeknya tidak dapat diramalkan. Enoksaparin (LMWH) hanya diberikan melalui subkutan. Efek antikoagulan segera timbul pada pemberian suntikan bolus IV dengan dosis terapi, dan kira-kira 20-30 menit setelah suntikan subkutan.²⁸

Dalam darah, heparin terikat pada banyak protein yang menetralkan aktivitasnya dan dapat menyebabkan resistensi pada obat tersebut. Heparin cepat dimetabolisme, terutama di dalam hati. Meskipun umumnya terbatas dalam sirkulasi, heparin diambil oleh sistem retikuloendotelial dan mengalami depolarisasi menjadi produk yang tidak aktif. Karenanya, heparin mempunyai waktu paruh yang lebih panjang pada pasien sirosis hati. Desulfasi terjadi dalam fagosit mononuklear. Metabolit yang tidak aktif dan beberapa heparin utuh (hanya dalam pemberian dosis besar IV) diekskresi melalui urin, sehingga pada insufisiensi ginjal juga akan memperpanjang waktu paruhnya. Heparin tidak

melewati sawar plasenta dan tidak terdapat dalam air susu ibu. Waktu paruh nya tergantung dosis yang digunakan, suntikan IV 100, 400, atau 800 unit/kgBB memperlihatkan masa paruh masing-masing kira-kira satu, dua setengah dan lima jam. Waktu paruh mungkin memendek pada pasien emboli paru sehingga memerlukan dosis heparin yang lebih tinggi. ^{27,28}

2.2.4 Posologi

Pemberian heparin intravena pada orang dewasa biasanya dimulai dengan 5.000 unit dan selanjutnya 5.000-10.000 unit untuk tiap 4-6 jam, tergantung dari berat badan dan respon pasien. Pada hakekatnya dosis ditentukan berdasarkan masa pembekuan. Untuk anak dimulai dengan 50 unit/kgBB tiap 4 jam. ²⁸

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. ²⁸

Heparin dapat juga diberikan secara subkutan dalam. Pada orang dewasa untuk tujuan profilaksis tromboemboli pada tindakan operasi diberikan 5.000 unit 2 jam sebelum operasi dan selanjutnya tiap 12 jam sampai pasien keluar dari rumah sakit. Dosis penuh biasanya 10.000-12.000 unit tiap 8 jam atau 14.000-20.000 unit tiap 12 jam. ²⁸

2.2.5 Efek Samping

a. Komplikasi perdarahan: Komplikasi utama dalam terapi heparin adalah perdarahan. Monitoring waktu perdarahan yang teliti diperlukan untuk mengurangi masalah tersebut. Perdarahan yang berlebihan ditanggulangi dengan penghentian obat atau pemberian protamin sulfat yang dengan infus lambat akan terikat secara ionik dengan heparin dan membentuk kompleks tak aktif yang stabil.

b. Reaksi hipersensitif: Menggigil, demam, biduran atau syok anafilaktik dapat terjadi karena preparat heparin diperoleh dari sumber hewani dan oleh karena itu bersifat antigenik.

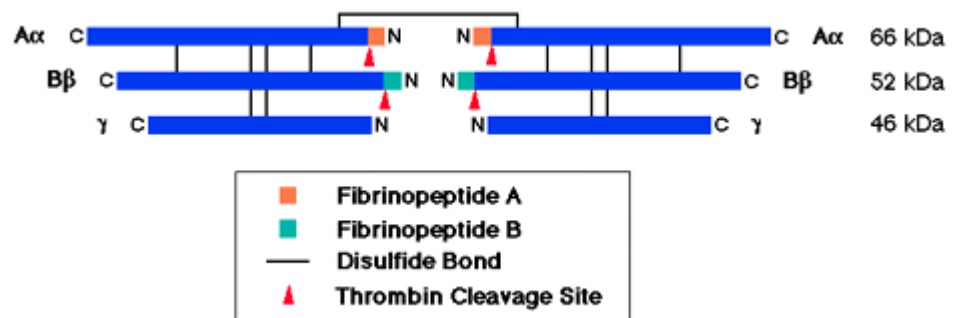
c. Trombositopenia: Penurunan jumlah trombosit yang beredar dapat terjadi setelah 8 hari pengobatan. Pada beberapa pasien, agregasi trombosit akibat heparin diikuti oleh pembentukan antibodi anti trombosit. Dalam hal ini, penghentian obat amat perlu. Seandainya terjadi trombositopenia akibat heparin, terapi dengan obat yang menghambat agregasi trombosit atau antikoagulan oral diberikan untuk menggantikan heparin.

d. Kontraindikasi: Heparin tidak boleh diberikan pada pasien yang hipersensitif terhadap heparin. Heparin juga dikontraindikasikan pada pasien yang sedang mengalami perdarahan atau cenderung mengalami perdarahan misalnya: pasien hemofili, permeabilitas kapiler yang meningkat, threatened abortion, endokarditis bakterial subakut, perdarahan intrakranial, lesi ulseratif terutama pada saluran cerna, anestesia lumbal atau regional, hipertensi berat, syok. Heparin tidak boleh diberikan selama atau setelah operasi mata, otak atau medula spinal,

dan pasien yang mengalami pungsi lumbal atau anestesi blok. Heparin juga dikontraindikasikan pada pasien yang mendapat dosis besar etanol dan peminum alkohol. Meskipun heparin tidak melalu plasenta, obat ini hanya digunakan untuk wanita hamil jika memang benar-benar diperlukan. Hal ini disebabkan insiden perdarahan maternal, lahir mati, dan lahir prematur yang dilaporkan meningkat pada penggunaan heparin.^{27,28}

2.3 Fibrinogen

Fibrinogen adalah faktor koagulasi (faktor I), suatu protein yang esensial dalam proses pembekuan darah. Fibrinogen disintesis di hati (1,7-5 g/hari) dan dilepaskan ke sirkulasi bersama-sama dengan faktor pembekuan yang lain. Fibrinogen merupakan glikoprotein dengan berat molekul mencapai 340.000 dalton. Fibrinogen terdiri atas tiga pasang rantai polipeptida nonidentik yaitu 2 rantai A α , 2 rantai B β dan 2 rantai γ yang dihubungkan secara kovalen oleh ikatan disulfide. Bagian A dan bagian B pada rantai A α dan B β , diberi nama fibrinopeptida A (FPA) dan fibrinopeptida B (FPB), mempunyai ujung terminal amino pada rantainya masing-masing yang mengandung muatan negative berlebihan sebagai akibat adanya residu aspartat serta glutamat disamping tirosin O-sulfat yang tidak lazim di dalam FPB. Muatan negatif ini turut memberikan sifat larut pada fibrinogen dalam plasma dan juga berfungsi untuk mencegah agregasi dengan menimbulkan repulse elektrostatis antara molekul-molekul fibrinogen.³²



Gambar 3. Struktur fibrinogen

Trombin (FIIa) memecah molekul fibrinogen menjadi 2 FPA dari rantai Aα dan 2 FPB dari rantai Bβ. Fibrin monomer yang dihasilkan dari reaksi ini kemudian berlekatan membentuk fibrin, yang selanjutnya distabilkan oleh faktor XIIIa. Tahap pertama stabilisasi terdiri atas ikatan dua rantai γ dari dua fibrin monomer. Ikatan ini adalah asal dari D-Dimer, produk degradasi fibrin spesifik. Fibrinogen dapat didegradasi oleh plasmin.³²

Jumlah normal fibrinogen berkisar antara 160-350 mg/dL. Di bawah 100 mg/dL, fibrinogen tidak adekuat untuk melaksanakan fungsinya. Kadar fibrinogen dapat turun drastis dalam keadaan DIC. Kadar fibrinogen meningkat sebagai respon terhadap stres, termasuk pada saat dilakukan operasi dan saat terjadi trauma. Peningkatan kadar mencapai 700 mg/dL dapat terjadi. Waktu paruh fibrinogen sekitar 3-5 hari (100-150 jam).³³

Dalam keadaan normal, ketika jaringan tubuh atau pembuluh darah mengalami perlukaan, suatu proses yang disebut hemostasis berlangsung dan membentuk bekuan pada tempat cedera sehingga bisa menghentikan perdarahan. Fragmen-fragmen sel kecil yang disebut platelet melekat dan beragregasi di lokasi cedera, dan cascade koagulasi pun dimulai, dengan faktor pembekuan diaktifkan

satu demi satu. Saat cascade mendekati tahap akhir, fibrinogen terlarut diubah menjadi benang-benang fibrin. Benang-benang ini berikatan silang membentuk jaring fibrin yang stabil. Jaring fibrin melekat pada lokasi cedera bersama dengan platelet dan membentuk bekuan darah yang stabil.³³

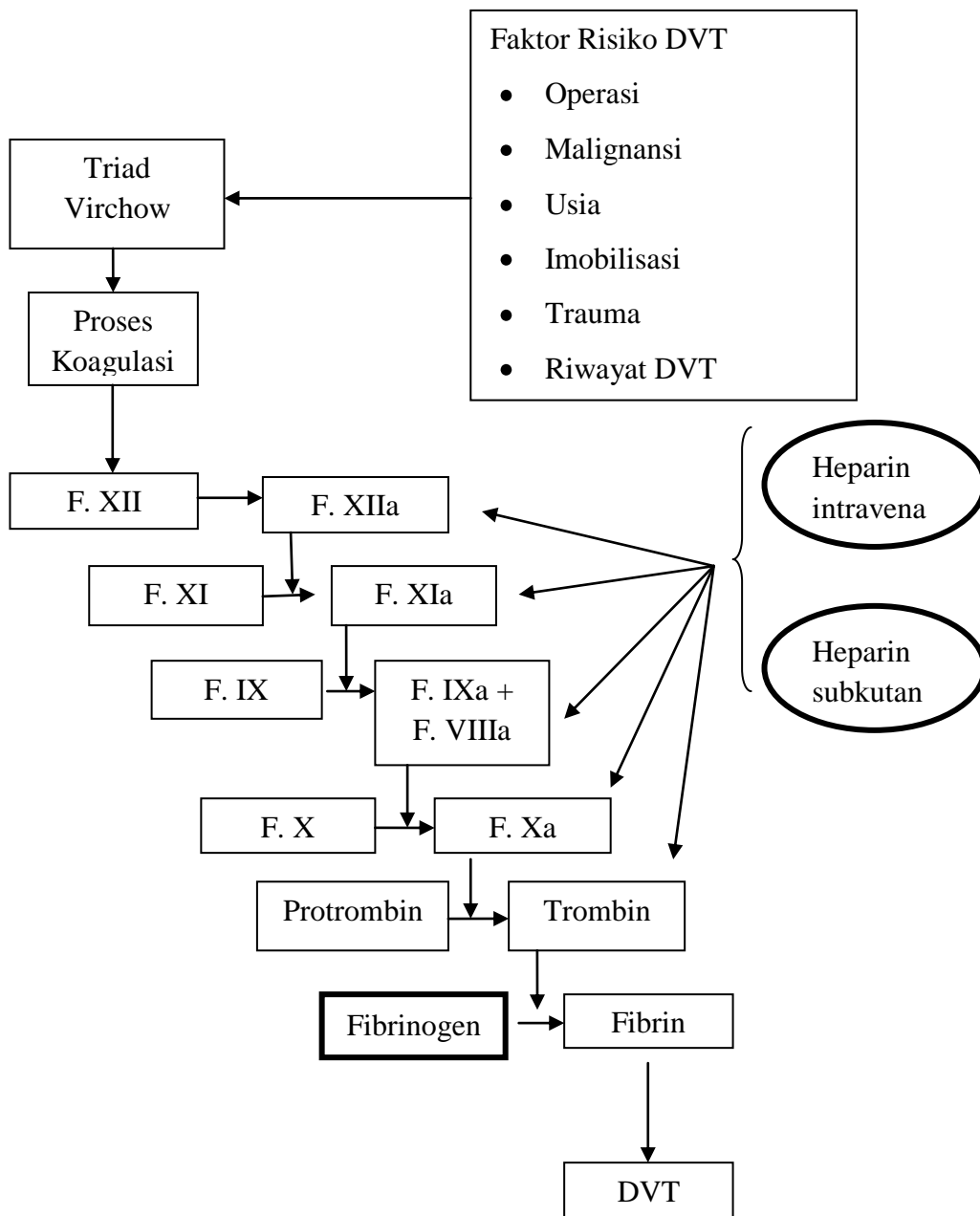
Pengukuran kadar fibrinogen dapat dilakukan secara manual (visual), foto optik atau elektro mekanik. Pemeriksaan ini menilai terbentuknya bekuan bila ke dalam plasma yang diencerkan ditambahkan thrombin. Waktu pembekuan dari plasma terdiluasi berbanding terbalik dengan kadar fibrinogen.³⁴

Untuk mengukur fibrinogen plasma, perlu dibuat satu dari beberapa asumsi. Prosedur klasik bergantung pada asumsi bahwa penambahan thrombin dalam jumlah standar akan mengubah semua fibrinogen yang ada menjadi fibrin. Apa yang sebenarnya diukur adalah jumlah protein pada bekuan yang terbentuk atau waktu yang diperlukan untuk menghasilkan suatu bekuan. Pada teknik imunologik, asumsinya adalah bahwa konstituen plasma yang bereaksi dengan antibodi antifibrinogen adalah benar fibrinogen. Kadar plasma ditentukan dengan membandingkan reaktivitas plasma terhadap suatu kurva yang berasal dari konsentrasi fibrinogen yang telah diketahui. Uji presipitasi panas dilakukan berdasarkan asumsi bahwa semua bahan yang responsive terhadap teknik presipitasi adalah memang fibrinogen.³⁴

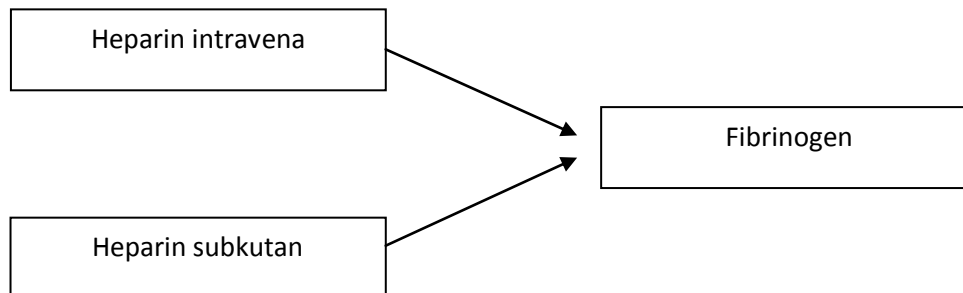
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



3.3 Hipotesis

Terdapat perbedaan pengaruh pemberian heparin subkutan dan intravena sebagai profilaksis DVT terhadap kadar fibrinogen pasien di ICU.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Ruang Lingkup Penelitian

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

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

4.2.1 Tempat Penelitian

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

4.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian dimulai setelah usulan penelitian disetujui dan berlangsung dalam waktu 4-8 minggu.

4.3 Rancangan Penelitian

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

4.4 Populasi dan Sampel Penelitian

4.4.1 Populasi Target

Populasi target adalah penderita/ pasien yang dirawat di ICU/HCU.

4.4.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau adalah penderita/ pasien yang dirawat di ICU/HCU Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang.

4.4.3 Sampel Penelitian

Sampel adalah bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian. Kriteria penelitian adalah sebagai berikut:

4.4.3.1 Kriteria Inklusi

- 1) Usia >14 tahun
- 2) Mempunyai risiko DVT
- 3) Bersedia ikut dalam penelitian

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 Metode Sampling

Pemilihan sampel dilakukan dengan *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 subkutan dengan dosis profilaksis.
2. Kelompok 2 (K2) : menggunakan heparin intravena shering pump 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 II) = 10%,

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

Jumlah sampel yang diperlukan untuk kedua kelompok adalah 10 sampel tiap kelompok perlakuan.

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 kadar fibrinogen.

4.6 Definisi Operasional

1. Pemberian heparin intravena dengan dosis profilaksis

1cc heparin sebagai obat antikoagulan intravena dilakukan pengenceran dengan NaCl 0,9% dalam spuit 20cc, selanjutnya heparin dosis 5000 unit diberikan dengan menggunakan syringe pump 3cc/jam. Skala nominal.

2. Pemberian heparin subkutan dengan dosis profilaksis

Suntikan obat anti koagulan heparin dosis 5000 unit secara subkutan menggunakan spuit dan jarum 1cc. Skala nominal.

3. Kadar fibrinogen

Berupa variabel terikat dengan skala numerik yang menunjukkan kadar fibrinogen pada plasma darah yang diukur di Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang.

4.7 Cara Pengumpulan Data

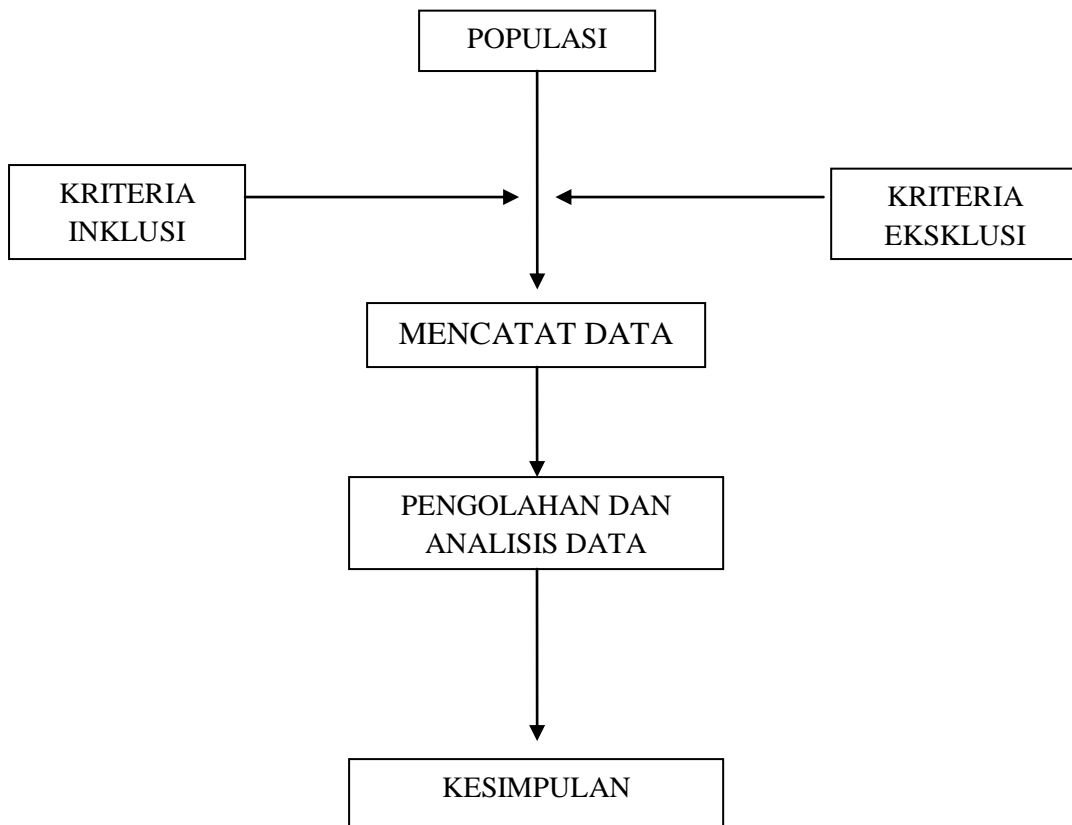
4.7.1 Jenis Data

Data penelitian menggunakan data sekunder yaitu data rekam medik pasien ICU Juli 2011 – April 2012 yang diambil di instalasi rekam medis RSUP dr. Kariadi.

4.7.2 Cara Kerja

Pengumpulan data dilakukan dengan cara mencatat data-data yang diperlukan dari rekam medik mengenai pengaruh fibrinogen terhadap kadar plasma fibrinogen pada pasien di ICU/HCU.

4.8 Alur Penelitian



4.9 Analisis Data

Data yang terkumpul selanjutnya diedit, di-coding dan di entry kedalam file komputer, kemudian dilakukan cleaning data. Selanjutnya, dilakukan uji normalitas data dan analisis inferensial untuk menguji hipotesis. Untuk menguji perbedaan sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok dilakukan dengan uji *paired t-test* jika sebaran data normal dan uji *Wilcoxon* jika sebaran data tidak normal. Uji hipotesis untuk menguji perbedaan antara kelompok 1 dan 2 menggunakan uji *independent t-test* bila sebaran data normal dan uji *Mann-Whitney* jika sebaran data tidak normal. Batas kemaknaan $p=0,05$. Semua perhitungan menggunakan software komputer.

4.10 Etika Penelitian

Sebelum penelitian dilakukan 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 dimulai. Identitas subyek penelitian dijamin kerahasiaannya. Seluruh biaya penelitian ditanggung oleh peneliti

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Analisis Sampel

Telah dilakukan penelitian tentang perbedaan pengaruh heparin intravena dan subkutan terhadap kadar fibrinogen pasien yang dirawat di ICU menggunakan data sekunder dari rekam medis, dan didapatkan sampel sejumlah 20. Sampel dibagi menjadi dua kelompok, yaitu:

- a. Kelompok 1 : menggunakan heparin intravena
- b. Kelompok 2 : menggunakan heparin subkutan

Tabel 4. Karakteristik umum subyek pada masing-masing kelompok

Kelompok	Frekuensi	Persentase (%)
Intravena	10	50.0
Subkutan	10	50.0
Total	20	100.0

Dari total 20 sampel, kelompok intravena terdiri dari 10 sampel (50%) demikian pula kelompok subkutan terdiri dari 10 sampel (50%).

Tabel 5. Frekuensi umur dan jenis kelamin

Variabel	Intravena (n = 10)		Subkutan (n = 10)		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
Umur							
21-30	2	20.0	3	30.0	5	25.0	0,400*
31-40	0	0.0	3	30.0	3	15.0	
41-50	3	30.0	1	10.0	4	20.0	
51-60	3	30.0	2	20.0	5	25.0	
>61	2	20.0	1	10.0	3	15.0	
Jenis kelamin							
Pria	3	30.0	2	20.0	5	25.0	1,000**
Wanita	7	70.0	8	80.0	15	75.0	

Data untuk Umur dan Jenis Kelamin disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase.

* =Uji Kolmogorov-Smirnov, signifikan $p < 0,05$

**=Uji Fisher, signifikan $p < 0,05$

Seluruh sampel dibagi menjadi 5 kelompok usia. Kelompok usia 21-30 tahun total terdapat 5 sampel (25%), terdiri dari 2 sampel pada kelompok intravena dan 3 sampel pada kelompok subkutan. Kelompok usia 31-40 tahun total 3 sampel (15%), terdiri dari 0 sampel pada kelompok intravena dan 3 sampel pada kelompok subkutan. Kelompok usia 41-50 tahun total 4 sampel (20%), terdiri dari 3 sampel pada kelompok intravena dan 1 sampel pada kelompok subkutan. Kelompok usia 51-60 tahun total 5 sampel (25%), terdiri dari 3 sampel pada kelompok intravena dan 2 sampel pada kelompok subkutan. Kelompok usia 60 tahun ke atas total 3 sampel (15%), terdiri dari 2 sampel pada kelompok intravena dan 1 sampel pada kelompok subkutan.

Pada kelompok jenis kelamin, didapatkan ada total 5 (25%) sampel laki-laki, yaitu 3 sampel dari kelompok intravena dan 2 sampel dari kelompok subkutan sedangkan jumlah total wanita ada 15 (75%), terdiri dari 7 sampel dari kelompok intravena dan 8 sampel dari kelompok subkutan. Pada tabel 5 juga didapatkan perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$) pada variable umur dan jenis kelamin antara kelompok heparin intravena dan subkutan.

5.2 Analisis Inferensial

Pada analisis inferensial dibandingkan perbedaan kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin pada kedua perlakuan. Sebelum dilakukan uji beda terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dan didapatkan persebaran data normal ($p > 0,05$). Uji beda menggunakan paired t-test dan independent t-test.

Tabel 6. Data karakteristik kelompok heparin intravena

No	Usia	Sex	Fibrinogen 1	Fibrinogen 2
1	>60	Wanita	345.50	350.00
2	51-60	Wanita	501.90	669.10
3	41-50	Wanita	102.90	266.20
4	51-60	Wanita	177.00	295.70
5	41-50	Wanita	375.80	375.80
6	21-30	Pria	840.00	564.20
7	21-30	Pria	300.40	677.70
8	>60	Wanita	392.50	245.30
9	51-60	Wanita	285.40	587.70
10	41-50	Pria	564.20	657.60

Tabel 7. Rerata kadar fibrinogen pasien kelompok heparin intravena

Variabel	Kadar Fibrinogen (mg/dl)
Fibrinogen 1 (mg/dl)	388,56 ± 209,31
Fibrinogen 2 (mg/dl)	468,93 ± 178,38
P¹	0,226

Fibrinogen 1= kadar fibrinogen sebelum pemberian heparin

Fibrinogen 2= kadar fibrinogen setelah pemberian heparin

¹= Paired t Test, signifikan $p < 0,05$

Dari tabel di atas diketahui rerata kadar fibrinogen sebelum pemberian heparin intravena adalah $388,56 \pm 209,31$ mg/dl, sedangkan rerata kadar fibrinogen setelah pemberian heparin intravena adalah $468,93 \pm 178,38$ mg/dl. Didapatkan bahwa ada perbedaan yang tidak signifikan antara kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena dengan $p=0,226$ ($p>0,05$).

Tabel 8. Data karakteristik kelompok heparin subkutan

No	Usia	Sex	Fibrinogen 1	Fibrinogen 2
1	>60	Wanita	114.00	587.70
2	31-40	Wanita	309.50	476.80
3	51-60	Wanita	249.90	445.30
4	31-40	Wanita	404.70	512.40
5	21-30	Wanita	356.40	425.50
6	21-30	Pria	194.30	370.70
7	21-30	Wanita	341.00	289.10
8	51-60	Pria	182.40	669.10
9	41-50	Wanita	289.50	392.50
10	31-40	Wanita	211.00	370.20

Tabel 9. Rerata kadar fibrinogen pasien kelompok heparin subkutan

Variabel	Kadar Fibrinogen (mg/dl)
Fibrinogen 1 (mg/dl)	265,27 ± 90,67
Fibrinogen 2 (mg/dl)	453,93 ± 112,49
P¹	0,006

Fibrinogen 1= kadar fibrinogen sebelum pemberian heparin

Fibrinogen 2= kadar fibrinogen setelah pemberian heparin

¹= Paired t Test, signifikan p < 0,05

Dari tabel di atas diketahui rerata kadar fibrinogen sebelum pemberian heparin subkutan adalah $265,27 \pm 90,67$ mg/dl, sedangkan rerata kadar fibrinogen setelah pemberian heparin subkutan adalah $453,93 \pm 112,49$ mg/dl. Didapatkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin subkutan dengan $p=0,006$ ($p<0,05$).

Tabel 10. Rerata perbedaan kadar fibrinogen pada kedua kelompok

Kelompok	Intravena(A)	Subcutan(B)	P ¹
	(mg/dl)	(mg/dl)	
Fibrinogen 1	$388,56 \pm 209,31$	$265,27 \pm 90,67$	
Fibrinogen 2	$468,93 \pm 178,38$	$453,93 \pm 112,49$	
Delta Fibrinogen	$60,37 \pm 228,85$	$188,66 \pm 169,19$	0,171

Fibrinogen 1= kadar fibrinogen sebelum pemberian heparin

Fibrinogen 2= kadar fibrinogen setelah pemberian heparin

Delta Fibrinogen= selisih fibrinogen 1 dan fibrinogen 2

¹=Independent Sample t Test , signifikan $p < 0,05$

Pada tabel di atas dilakukan uji beda antara selisih fibrinogen pretest-posttest kelompok intravena ($60,37 \pm 228,85$ mg/dl) dibandingkan dengan selisih fibrinogen pretest-posttest kelompok subkutan ($188,66 \pm 169,19$ mg/dl). Hasil yang didapat menyatakan bahwa ada perbedaan yang tidak signifikan antara kedua kelompok yaitu $p=0,171$ ($p>0,05$).

BAB VI

PEMBAHASAN

Trombosis vena dalam atau *deep vein thrombosis* (DVT) adalah suatu kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam, terutama di tungkai bawah dan inguinal. Bekuan darah dapat menghambat darah dari tungkai bawah ke jantung. DVT merupakan penyakit yang sering terjadi dan dapat berakibat fatal serta kematian jika tidak didiagnosa dan diobati secara efektif. Kematian dapat terjadi ketika trombus pada vena pecah dan membentuk emboli pulmo, yang kemudian masuk dan menyumbat arteri pulmonalis.¹

Terapi standar untuk pencegahan DVT adalah dengan pemberian unfractionated heparin intravena (UFH). Heparin dapat membatasi pembentukan bekuan darah dan meningkatkan proses fibrinolisis.¹⁴ Berbagai penelitian telah dilakukan oleh banyak peneliti untuk mengetahui pengaruh heparin dalam membantu mencegah terjadinya thrombus. Salah satu cara mengetahui keefektifitasan heparin dalam pencegahan deep vein thrombosis adalah dengan menghitung kadar fibrinogen.^{35,36}

Menurut Salvione dkk, kadar fibrinogen menurun secara signifikan pada kelompok pasien yang diberikan terapi heparin selama rentang waktu 1 minggu.³⁵ Demikian pula menurut Ruggiero dkk, heparin intravena dan subkutan secara statistik terbukti signifikan menurunkan kadar fibrinogen plasma secara progresif dalam waktu 6 minggu.³⁶ Pada penelitian ini didapatkan kadar fibrinogen pada pasien sebelum pemberian heparin intravena (pretest) adalah $388,56 \pm 209,31$

mg/dl dan setelah injeksi heparin (posttest) adalah $468,93 \pm 178,38$ mg/dl. Dari uji tersebut didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada kadar fibrinogen pretest dan posttest yaitu $p=0,226$ ($p>0,05$). Sedangkan kadar fibrinogen pada kelompok subkutan, sebelum pemberian heparin (pretest) didapatkan sebesar $265,27 \pm 90,67$ mg/dl dan setelah pemberian (posttest) terjadi peningkatan kadar sebesar $453,93 \pm 112,49$ mg/dl. Dari hasil uji beda didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok heparin subkutan pretest dan posttest $p=0,006$ ($p<0,05$).

Hasil yang didapatkan diatas berbeda dengan penelian-penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa terdapat penurunan kadar fibrinogen yang signifikan setelah pemberian terapi heparin.^{35,36} Perbedaan dikarenakan adanya keterbatasan data mengenai kadar fibrinogen setelah perlakuan dan kurangnya rentang waktu penelitian. Pada penelitian ini peneliti hanya meneliti kadar fibrinogen sebelum pemberian heparin dibandingkan dengan kadar fibrinogen setelah satu hari pemberian saja, sedangkan penelitian-penelitian sebelumnya menggunakan data kadar fibrinogen setelah pemberian heparin selama beberapa hari/minggu.

Pemberian antikoagulan seperti heparin baik secara intravena maupun subkutan pada pasien-pasien kritis di ICU dapat membantu mencegah terjadinya thrombus. Efikasi dari kedua metode di atas telah diteliti oleh banyak peneliti yang masing-masing memberikan hasil yang berbeda dan kontroversial.⁷ Mark Levine dkk menyatakan heparin subkutan dapat digunakan secara aman dan lebih efektif untuk mengobati pasien DVT proximal dibandingkan dengan pemberian

heparin intravena.³⁷ Sedangkan menurut Dolovich dkk, pemberian heparin intravena tidak berbeda signifikan dengan pemberian heparin subkutan dalam pencegahan timbulnya tromboemboli vena berulang.³⁸

Metode intravena dan subkutan memberikan keuntungan dan komplikasi yang berbeda. Pemberian intravena dapat menimbulkan keadaan bacteremia dan phlebitis, sedangkan pemberian subkutan sering menyebabkan kemerahan pada tempat injeksi. Pemberian subkutan banyak dianjurkan karena mengurangi waktu yang digunakan petugas medis dalam administrasi obat, serta juga dapat mengurangi risiko phlebitis dan bactereimia dan kejadian trombositopenia dibanding dengan pemberian LMWH subkutan.⁷

Pada penelitian ini didapatkan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada kadar fibrinogen antara kelompok heparin intravena dan subkutan yaitu $p=0,171$ ($p>0,05$). Hasil yang didapatkan sesuai dengan penelitian Dolovich dkk yang menyatakan bahwa pemberian heparin intravena tidak berbeda signifikan dengan pemberian heparin subkutan dalam pencegahan timbulnya tromboemboli vena berulang.³⁸ Persamaan penelitian ini dengan penelitian Dolovich adalah, pemberian heparin intravena dan subkutan diberikan selama kurang dari satu minggu.

Berdasarkan hasil-hasil di atas, didapatkan kesimpulan bahwa tidak adanya perbedaan yang signifikan antara pemberian heparin melalui jalur intravena maupun subkutan terhadap kadar fibrinogen sebagai pencegahan *deep vein thrombosis*.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

- a. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kadar fibrinogen sebelum dan setelah pemberian heparin intravena.
- b. Didapatkan kenaikan yang bermakna pada kadar fibrinogen sebelum dan setelah pemberian heparin subkutan.
- c. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada pengaruh pemberian heparin intravena dan subkutan terhadap kadar fibrinogen.

7.2 Saran

- a. Heparin subkutan sama efektifnya dengan heparin intravena dan dapat digunakan sebagai terapi standar pada upaya pencegahan deep vein thrombosis di ICU.
- b. Perlu diadakannya penelitian yang lebih lanjut tentang perbandingan heparin intravena dan subkutan terhadap kadar fibrinogen sebagai profilaksis deep vein thrombosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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.
2. 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.
3. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. In: Libby, Zipes, Bonow, Mann, editors. *Braunwald's Heart Disease a textbook of cardiovascular medicine*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p. 1863-82.
4. *Venous Thrombosis: The Role of Genes, Environment, and Behavior*, ASH Education Book January 1, 2005 vol. 2005 no. 11-12.
5. Heit JA, Silverstein MD. 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.
6. Handoll, Helen HG. ed. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures” *Cochrane Database Syst Rev*; 2002.
7. A.M. Robinson, K.A. McLean, M. Greaves and K.S. Channer. Subcutaneous versus intravenous administration of heparin in the treatment of deep vein

- thrombosis; which do patient prefer? A randomized cross-over study. *Postgrad Med J* (1993); 69:115-116.
8. 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.
 9. 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*. 1998; 158:585-593.
 10. Sukrisman, Lugyanti. Trombosis vena dalam dan emboli paru. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UI*. Edisi IV. Jakarta: FKUI; 2006:802-804.
 11. Creager M.A., Dzau V.J. Vascular Diseases of the Extremities. In: Isselbacher K.L., Braunwald E., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A.S., Kasper D.L. [eds]. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw Hill; 1994. pp. 1140-1142.
 12. Suliarni. Aktivitas faktor 7 pada sepsis. Medan: bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara; 2003.
 13. Goitom Hagos, M.D. Lower Extremity Deep Vein Thrombosis among Intensive Care Patients in Orotta, National Referral Hospital, Asmara, Eritrea, *JEMA*; 2008.
 14. 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.
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. .Fauci et al., editor. Venous Thrombosis. In: *Harrison Principles of Internal Medicine.* 17th ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2008.
17. Kessler C.M. The link between cancer and venous thromboembolism: A review. *Am J Clin Oncol.* 2009;32: S3-S7.
18. Peterson D, Harward S, Lawson J.H. Anticoagulation strategies for venous thromboembolism. *Perspectif Vascular Surgery Endovascular Therapy.* 2009; 21:125.
19. 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.
20. Caprini J.A, Arcelus J.I. Thrombotic Risk Assessment: A Hybrid Approach. In editor : Bergan J.J. *The Vein Book.* USA: Elsevier; 2007. p. 359-367.
21. Bombeli T, Spahn D.R. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesthesia.* 2004; 93: 275-87.
22. Wang X, Fu S, Freedman R.S, Kavanagh J.J. Venous thromboembolism syndrome in gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 16 (Suppl. 1): 458-471.

23. Sutherland D.E, Weitz I.C, Liebman H.A. Thromboembolic complications of cancer: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol.* 72:43-52, 2003.
24. Bundens W.P. Diagnosis of Deep Vein Thrombosis. In editor : Bergan J.J. *The Vein Book.* USA, Elsevier, 2007. P. 353-357.
25. M, Nelson, D. Lehninger, Principles of Biochemistry. Freeman; 2004. p. 1100.
26. Nader HB, Chavante SF, dos-Santos EA, Oliveira TW, de-Paiva JF, Jerônimo SM et al. Heparan sulfates and heparins: similar compounds performing the same functions in vertebrates and invertebrates?. *Braz J Med Biol Res.* 1999; 32 (5): 529–538.
27. Mary J. Mycek et al. *Farmakologi Ulasan Bergambar.* Edisi 2. Jakarta: Widya Medika. 2001; 20: 200-201.
28. R. Hedi R, Vincent H.S. Gan. Antikoagulan, Antitrombosit, Trombolitik, dan Hemostatik. *Farmakologi dan Terapi* Edisi 4 FK UI. Jakarta: FK UI; 2003:747-761.
29. Joyce L.Kee, Evelyn R. Hayes. Obat-obat untuk gangguan sirkulasi. *Farmakologi Pendekatan Proses Keperawatan.* EGC; 1996: 490-497.
30. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2008; 133:381S-453S.
31. Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2007; 105: 813-819.

32. Margaret L.Rand, Murray K. Protein plasma, immunoglobulin, dan pembekuan darah. Biokimia Harper. EGC; 2003. p. 1140-1142.
33. Paul G. Barash. Hemostasis and transfusion medicine. In: Clinical anesthesia. Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 394.
34. Ronald A. Sacher, Richard A. Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium. EGC; 2004. p. 172.
35. Salvioni A, Marenzi GC, Agostoni P, Grazi S, Guazzi MD. Influence of heparin on fibrinogen and D-dimer plasma levels in acute myocardial infarction treated with streptokinase. Eur Heart J. 1994; 15 (5): 654-659.
36. Ruggiero HA, Castellanos H, Caprissi LF, de Caprissi ES, Ruggiero LH. Heparin effect on plasma fibrinogen in the thrombophilic syndrome. Clin Cardiol. 1983 May; 6(5): 212-6.
37. Mark Levine, M.D., Michael Gent, D.Sc., Jack Hirsh, M.D., Jacques Leclerc, M.D., David Anderson, M.D., Jeffrey Weitz, M.D, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 1996 March; 334(11): 677-681.
38. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. Arch Intern Med. 2000 Jan 24; 160(2): 181.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil output SPSS

a) Uji Normalitas

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Kelompok	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Umur	Intravena	.216	10	.200*	.879	10	.126
	Subkutan	.236	10	.120	.886	10	.151
Sex	Intravena	.433	10	.000	.594	10	.000
	Subkutan	.482	10	.000	.509	10	.000
Fibrinogen1	Intravena	.192	10	.200*	.941	10	.566
	Subkutan	.125	10	.200*	.979	10	.960
Fibrinogen2	Intravena	.203	10	.200*	.855	10	.067
	Subkutan	.131	10	.200*	.962	10	.813
deltaFbg	Intravena	.196	10	.200*	.930	10	.450
	Subkutan	.284	10	.022	.860	10	.076

a. Lilliefors Significance Correction

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

b) Frekuensi (Umur dan Jenis Kelamin Seluruh Kelompok)

Kelompok

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Intravena	10	50.0	50.0	50.0
	Subkutan	10	50.0	50.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

Umur

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	21-30	5	25.0	25.0	25.0
	31-40	3	15.0	15.0	40.0
	41-50	4	20.0	20.0	60.0
	51-60	5	25.0	25.0	85.0
	>60	3	15.0	15.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

Sex

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Pria	5	25.0	25.0	25.0
	Wanita	15	75.0	75.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

c) Frekuensi kadar fibrinogen kelompok intravena

Statistics

		Fibrinogen1	Fibrinogen2
N	Valid	10	10
	Missing	0	0
Mean		388.5600	468.9300
Median		360.6500	470.0000
Mode		102.90 ^a	245.30 ^a
Std. Deviation		209.31088	178.37788
Minimum		102.90	245.30
Maximum		840.00	677.70

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

d) Frekuensi kadar fibrinogen kelompok subkutan

Statistics

		Fibrinogen1	Fibrinogen2
N	Valid	10	10
	Missing	0	0
Mean		265.2700	453.9300
Median		269.7000	435.4000
Mode		114.00 ^a	289.10 ^a
Std. Deviation		90.67162	112.49572
Minimum		114.00	289.10
Maximum		404.70	669.10

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

e) Paired t-Test kadar fibrinogen kelompok intravena

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 Fibrinogen1 - Fibrinogen2	-80.37000	195.60076	61.85439	-220.29436	59.55436	-1.299	9	.226

f) Paired t-Test kadar fibrinogen kelompok subkutan

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 Fibrinogen1 - Fibrinogen2	-188.66000	169.19791	53.50508	-309.69689	-67.62311	-3.526	9	.006

g) Chi-Square umur*kelompok

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4.733 ^a	4	.316
Likelihood Ratio	5.948	4	.203
Linear-by-Linear Association	1.528	1	.216
N of Valid Cases	20		

a. 10 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.50.

h) Uji Kolmogorov-Smirnov umur*kelompok

Test Statistics^a

		Umur
Most Extreme Differences	Absolute	.400
	Positive	.000
	Negative	-.400
Kolmogorov-Smirnov Z		.894
Asymp. Sig. (2-tailed)		.400

a. Grouping Variable: Kelompok

i) Uji Fisher Sex*kelompok

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.267 ^a	1	.606		
Continuity Correction ^b	.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. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.50.

b. Computed only for a 2x2 table

**j) Uji Independent Sample Test antara perbedaan fibrinogen pre-post
keompok intravena vs kelompok subkutan**

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
deltaFbg	Equal variances assumed	.894	.357
	Equal variances not assumed		

Independent Samples Test

t-test for Equality of Means						
					95% Confidence Interval of the Difference	
t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
-1.425	18	.171	-128.29000	90.00101	-317.37510	60.79510
-1.425	16.576	.173	-128.29000	90.00101	-318.54663	61.96663

Lampiran 4. Biodata mahasiswa**Identitas**

Nama : Valentino Rangga Pradipta
NIM : G2A 008 189
Tempat/tanggal lahir : Pontianak, 28 Februari 1990
Jenis kelamin : Laki - laki
Alamat : Jl. Perdana Gg. Citra Perdana 7b, Pontianak, KalBar
Nomor Telepon : 085228990988
Email : rangga_enigma@yahoo.com

Riwayat Pendidikan Formal

1. SD Bruder Nusa Indah A Pontianak (1996 – 2002)
2. SMP Gembala Baik Pontianak (2002 – 2005)
3. SMA Pangudi Luhur Van Lith Muntilan (2005 – 2008)
4. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (2008 - sekarang)

Keanggotaan Organisasi

1. Anggota Senat Mahasiswa Fakultas Kedokteran UNDIP (2009-2010)
2. Koordinator bidang Seni dan Olahraga PRMK FK UNDIP (2011-2012)