

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pestisida

2.2.1. Pengertian Pestisida

US *Environmental Protection Agency* (US EPA) mendefinisikan pestisida sebagai semua substansi atau campuran substansi yang digunakan untuk mencegah, menghancurkan, mengusir (*repelling*) atau mitigasi suatu hama (*pest*). Suatu pestisida dapat dideskripsikan sebagai semua bahan kimia, fisik atau biologis yang dapat digunakan untuk membunuh tanaman pengganggu atau hama binatang¹⁵.

Menurut Permenkes RI. No. 258/Menkes/Per/III/1992 semua zat kimia/bahan lain serta jasad renik dan virus yang digunakan untuk memberantas atau mencegah hama-hama dan penyakit yang merusak tanaman, bagian bagian tanaman atau hasil pertanian, memberantas gulma, mengatur/merangsang pertumbuhan tanaman tidak termasuk pupuk, mematikan dan mencegah hama-hama liar pada hewan piaraan dan ternak, mencegah/memberantas hama-hama air, memberantas/mencegah binatang binatang dan jasad renik dalam rumah tangga, bangunan dan alat alat angkutan, memberantas dan mencegah binatang-binatang termasuk serangga yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia atau binatang yang perlu dilindungi dengan penggunaan pada tanaman, tanah dan air^{16,17,18,19}

Pada awalnya pestisida digunakan dalam bentuk asli seperti garam arsenik, tembaga, timbal, air raksa dan seng sebelum era penggunaan pestisida organik sintetik, yang diawali dengan ditemukannya aktivitas insektisida dari ichlorodiphenyldichlorethane (DDT) pada tahun 1943. Penelitian terus berlanjut untuk mengembangkan berbagai jenis pestisida dan hingga saat ini ditemukan lebih dari 40.000 jenis pestisida di USA. Lebih dari 4 miliar

kilogram bahan aktif pestisida diproduksi setiap tahun dan dari seluruh jumlah ini, 1,6 milyar kilogram merupakan herbisida, 1,5 milyar kilogram berupa insektisida, dan sisanya fungisida^{15,20}.

Kapasitas industri selalu meningkat dari tahun ke tahun seiring dengan meningkatnya atau ekstensifikasi pertanian. Berdasarkan golongan pestisida sekitar 90% dari produksi pestisida sampai saat ini berupa pestisida dari bahan organik dan sebagian besar insektisida yang diproduksi merupakan pestisida golongan organoklorin, organofosfat dan karbamat. Herbisida terbanyak berupa arsenik, amida, karbamat dan thiokarbamat.

2.2.2. Penggolongan Organofosfat

Sebagian besar insektisida merupakan bahan kimia sintetik dengan penggolongan berdasarkan bahan aktif yaitu:

1. Golongan chlorinated hydrocarbon (DDT)
2. Golongan organofosfat (sebagai contoh: Parathion yang dipasarkan dengan nama generik dan nama dagang Abate, azinphosmethyl (Guthion), Carbophenothion (Trithion), Chlorpiryfos (Dursban), demeton (Systax), Diazinon, Dicapthon (DiCaptan) dan lain-lain.
3. Golongan karbamat, seperti: Carbaryl (Sevin), Aldicarb (Temik), carbofuran (Furadan), fometanate HCL (carsol), metalkamate (Bux) dan methomyl (Lannate)

Penggunaan dalam bidang pertanian sangat banyak jenis pestisida yang digunakan dengan beberapa jenis pestisida yang terbanyak digunakan adalah sebagai berikut²¹

1. Insektisida (*Insecticides*)
2. Fungisida (*Fungicides*)
3. Herbisida (*Herbicides*)

4. Acarisida (*Acaricides*)
5. Larvasida (*Larvacides*)
6. Mitisida (*Miticides*)
7. Molusida (*Molluscides*)
8. Pembunuh kutu (*Pediculicides*)
9. Scabisida (*Scabicides*)
10. *Attractans (pheromons)*
11. *Defoliant*s
12. Pengatur pertumbuhan tanaman (*Plant Grow Regulator*)
13. Pengusir serangga (*Repellants*)

World Health Organization (WHO) mengklasifikasikan pestisida atas dasar toksisitas dalam bentuk formulasi padat dan cair²²

1. Kelas IA : Amat sangat berbahaya
2. Kelas IB : Amat Berbahaya
3. Kelas II : Cukup berbahaya
4. Kelas III : Agak Berbahaya

Penggunaan pestisida sintetis di seluruh dunia selalu meningkat dan penggunaan pestisida campuran juga sangat banyak ditemukan di areal pertanian. Berdasarkan toksisitas dan golongan, pestisida organik sintetik dapat digolongkan menjadi;

1. Golongan Organoklorin.

- a. Toksisitas tinggi (*extremely toxic*): Endrine (Hexadrine)
- b. Toksisitas sedang (*moderate toxic*): Aldrine, Dieldrin, DDT, Benzene, Brom Hexachloride (BHC), Chlordane, Heptachlor, dan sebagainya.

2. Golongan Organofosfat

- a. Sangat toksik (*extremely toxic*): Phorate, Parathion, Methyl Parathion, Azordin, Chlorpyrifos (Dursban) , TEPP, Methamidophos, Phosphamidon, dan sebagainya.
- b. Toksisitas sedang (*moderate toxic*): Dimethoate, Malathion

3. Golongan Karbamat

- a. Toksisitas tinggi (*extremely toxic*): Temik, Carbofuran, Methomyl
- b. Toksisitas sedang (*moderate toxic*): Baygon, Landrin, Carbaryl.

Golongan *anticholinesterase agent*

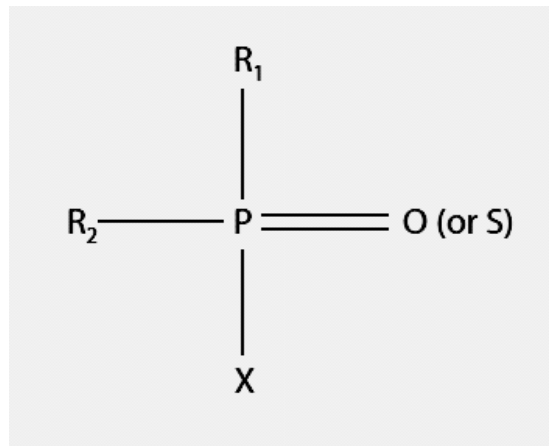
Pestisida golongan antikolinesterase terdiri dari 2 jenis bahan kimia:

- pestisida golongan organofosfat
- pestisida golongan karbamat

Terdapat lebih dari 200 insektisida ester organofosfat yang berbeda dan 25 jenis golongan ester asam karbamat.

Pestisida Organofosfat pertama kali disintesa pada tahun 1937 oleh sekelompok ahli kimia dari Jerman yang dipimpin oleh Gerhard Schrader dan digunakan sebagai bahan kimia berupa gas saraf pada saat perang dunia ke I. Gas Sarin disini bersifat neurotoksik (soman, sarin, tabun). Pestisida organofosfat yang pertama kali digunakan untuk komersial dalam bidang pertanian adalah tetraethylpyrophosphate (TEPP) yang sifatnya sangat efektif namun juga sangat toksik untuk manusia dan binatang.²³

Organofosfat senyawa kimia ester asam fosfat yang terdiri atas 1 molekul fosfat yang dikelilingi oleh 2 gugus organik (R1 dan R2) serta gugus (X) atau *leaving group* yang tergantikan saat organofosfat menfosforilasi asetilkolin. Gugus X merupakan bagian yang paling mudah terhidrolisis. Gugus R dapat berupa gugus aromatik atau alifatik. Pada umumnya gugus R adalah dimetoksi atau dietoksi. Sedangkan gugus X dapat berupa nitrogen , fluorida, halogen lain dan dimetoksi atau dietoksi.¹⁵



Gambar 1. Struktur pestisida organofosfat

(Sumber: Costa, 2008; Klein, 2008)

Dalam perkembangannya dikembangkan parathion (O,O-diethyl-O-p-nitrophenyl phosphorothioate dan oxygen analog paraoxon (O,O-diethyl-O-p-nitrophenyl phosphate). Parathion digunakan sebagai pengganti DDT, namun efek toksik yang diakibatkan ternyata hampir sama dengan DDT sehingga pemakaiannya mulai dilarang. Meskipun dua jenis pestisida ini memiliki struktur yang berbeda di alam, namun efek toksik yang diakibatkannya identik yang ditandai dengan adanya penghambatan asetilkolinesterase (acetylcholinesterase=AChE), enzyme yang bertanggung jawab untuk inhibisi dan destruksi aktivitas biologis dari neurotransmitter acetylcholine (ACh). Pada keracunan pestisida golongan ini akan terjadi akumulasi ACh yang bebas dan tidak terikat pada ujung persarafan dari saraf kolinergik, sehingga terjadi stimulasi aktivitas listrik yang kontinyu²³.

2.2. Keracunan Pestisida Organofosfat

2.2.1. Faktor yang berpengaruh terhadap keracunan pestisida organofosfat

Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya keracunan pestisida pada petani adalah sebagai berikut:

- Jenis Pekerjaan : sebagai petani, petani penyemprot
- *Porte d'entre* : melalui kontak pada kulit, inhalasi, ingesti.

- Jenis pestisida yang digunakan: Pestisida illegal, campuran golongan
- organofosfat, organoklorin, piretroid atau karbamat
- Penggunaan Alat Pelindung Diri

Jenis-jenis alat pelindung diri adalah sebagai berikut:

- 1) Alat pelindung kepala dengan topi atau helm kepala
- 2) Alat pelindung mata
- 3) Alat pelindung pernafasan
- 4) Pakaian pelindung
- 5) Alat pelindung tangan
- 6) Alat pelindung kaki

Ada beberapa persyaratan yang harus dipenuhi dalam pemakaian alat pelindung diri, yaitu.^{20,21}

- 1) Perlengkapan pelindung diri tersebut harus terbuat dari bahan-bahan yang memenuhi kriteria teknis perlindungan pestisida.
- 2) Setiap perlengkapan pelindung diri yang akan digunakan harus dalam keadaan bersih dan tidak rusak.
- 3) Jenis perlengkapan yang digunakan minimal sesuai dengan petunjuk pengamanan yang tertera pada label/brosur pestisida tersebut.

-Setiap kali selesai digunakan perlengkapan pelindung diri harus dicuci dan disimpan di tempat khusus dan bersih

-Waktu penyemprotan

Klasifikasi tingkat bahaya pestisida menurut WHO ditampilkan pada tabel.2.

Tabel 2. Klasifikasi tingkat bahaya pestisida menurut WHO

Kelas	LD50 untuk tikus (mg/kgBB)	
	Oral	Dermal

		Padat	Cair	Padat	Cair
IA	Sangat berbahaya	< 50	<20	<10	<10
IB.	Berbahaya	5-50	20-200	10-100	40-400
II	Cukup berbahaya	50-500	200-2000	100-1000	400-4000
III	Agak Berbahaya	>500	>2000	>1000	>4000

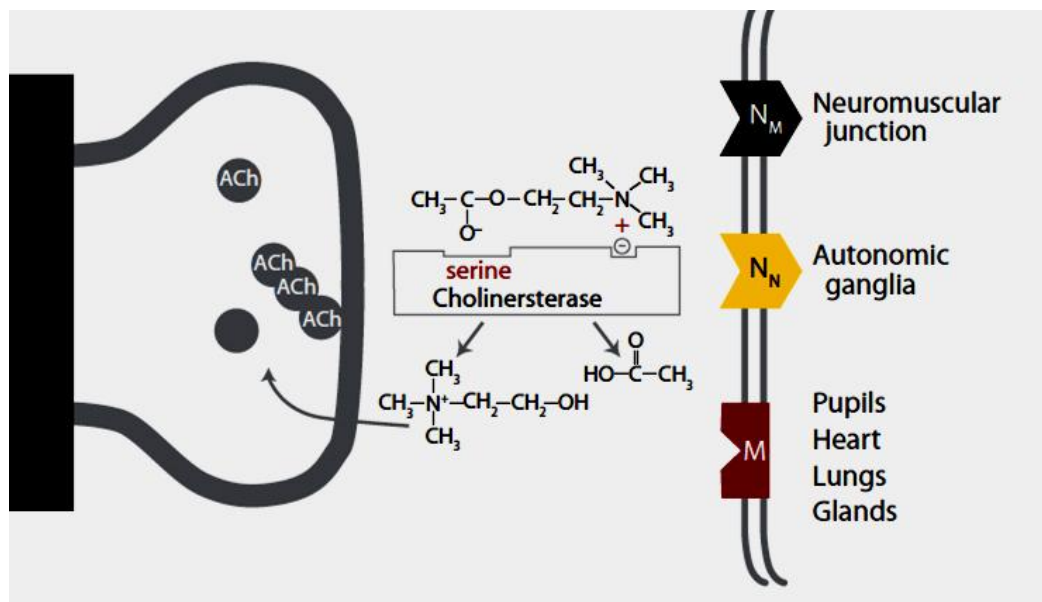
Sumber : WHO, 2005

2.2.2. Mekanisme Keracunan Pestisida Organofosfat

Organofosfat bekerja sebagai kolinesterase inhibitor. Kolinesterase merupakan enzim yang bertanggung jawab terhadap metabolisme asetilkolin (ACh) pada sinaps setelah ACh dilepaskan oleh neuron presinaptik. ACh berbeda dengan neurotransmitter lainnya dimana secara fisiologis aktifitasnya dihentikan melalui proses metabolisme menjadi produk yang tidak aktif yaitu kolin dan asetat. Adanya inhibisi kolinesterase akan menyebabkan ACh tertimbun di sinaps sehingga terjadi stimulasi yang terus menerus pada reseptor post sinaptik¹⁵.

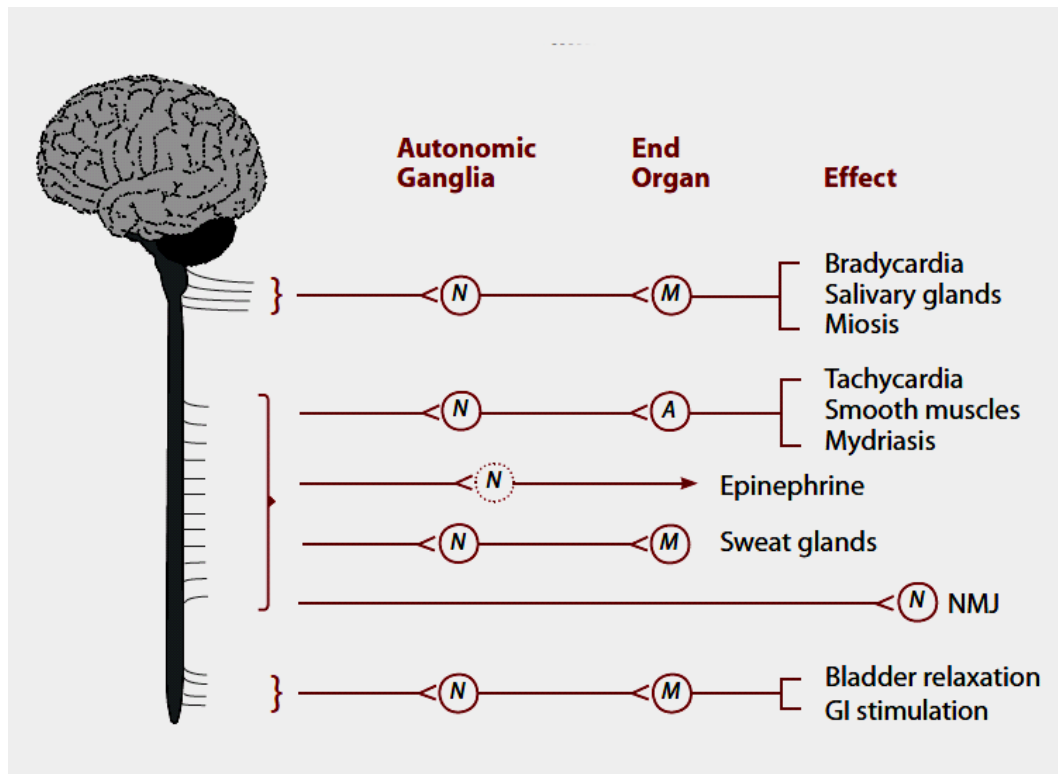
ACh dibentuk pada seluruh bagian sistem saraf. ACh juga dapat dijumpai di otak khususnya sistem saraf otonom. ACh berperan sebagai neurotransmitter pada ganglio simpatis maupun parasimpatis, dimana ACh akan berikatan dengan reseptor kolinergik nikotik. Inhibisi kolinesterase pada ganglion simpatis akan meningkatkan rangsangan simpatis dengan manifestasi klinis midriasis, hipertensi dan takikardia. Inhibisi kolinesterase pada ganglion parasimpatis akan menghasilkan peningkatan rangsangan saraf parasimpatis dengan manifestasi klinis miosis, hipersalivasi dan bradikardi. Besarnya rangsangan pada masing-masing saraf simpatis dan parasimpatis akan berpengaruh pada manifestasi klinis yang muncul. ACh juga berperan sebagai neurotransmitter neuron parasimpatis yang secara langsung menyarafi jantung melalui saraf vagus, kelenjar dan otot polos bronkus. Berbeda

dengan pada ganglion, reseptor kolinergik pada daerah ini termasuk sub tipe muskarinik (M). Inhibisi kolinesterase secara langsung pada pada organ-organ ini menjelaskan manifestasi klinis yang dominan parasimpatis pada keracunan organofosfat, dima daerah tersebut merupakan target utama organofosfat. Miosis umumnya terjadi pada orang yang terpapar organofosfat volatil akibat stimulasi parasmpatis secara langsung pada mata



Gambar 2. Hidrolisis asetilkolin intrasinaptik. ACh=asetilkolin; M=muscarinic; N_M =nicotinic neuromuscular junction; N_N =nicotinic ganglionic. Dikutip dari Klein ²

Organofosfat merupakan pestisida yang memiliki efek *irreversible* dalam menghambat kolinesterase, acetylcholine esterase dan *neuropathy target esterase* (NTE) pada binatang dan manusia. Paparan terhadap organofosfat akan mengakibatkan adanya hiperstimulasi muskarinik (kolinergik) dan stimulasi reseptor nikotik. Beberapa pestisida juga menghambat NTE secara irreversible. Organofosfat akan menghambat AChE dengan membentuk phosphorylated enzyme (enzyme-OP complex). AChE ini sangat penting untuk ujung saraf muskarinik dan nikotik dan pada sinaps sistem saraf pusat (SSP). Inhibisi AChE akan menyebabkan prolonged action dan acetylcholine yang berlebihan pada sinaps saraf autonom, neuromuskular dan SSP²⁴



Gambar 3. Pengaruh inhibisi kolinesterase pada sistem saraf. A=adrenergik; GI= gasterointestinal; M=muscarinic; N=nicotinic; NMJ=neuromuscular junction
(Sumber: Klein, 2008)

Intoksikasi akan berhenti bila ada reaktivasi kompleks AchE-Op dengan proses yang lambat. Reaktivasi ini dapat diperbaiki dengan pemberian obat golongan oxime yang merupakan *nucleophilic agents*, namun action dari oxime ini dibatasi dengan *aging reaction* yaitu lama waktu proses hidrolisa enzim kompleks OP. Proses *aging* akan mengakibatkan enzim tidak dapat direaktivasi oleh oxime. *Aging reaction* terjadi dalam waktu 48-72 jam setelah keracunan, sehingga oxime tidak akan berfungsi maksimal bila diberikan 48-72 jam setelah keracunan. Walaupun demikian dalam kenyataannya setiap jenis organofosfat memiliki *aging time* yang berbeda²⁵.

2.2.3. Gambaran Klinis Keracunan Organofosfat

Gambaran klinis keracunan akut organofosfat dapat berupa keadaan sebagai berikut:

1. **Sindroma muskarinik**

Sindroma muskarinik dengan gejala sebagai berikut: konstriksi bronkus, hipersekresi bronkus, edema paru, hipersalivasi, mual, muntah, nyeri abdomen, hiperhidrosis, bradikardi, polirua, diare, nyeri kepala, miosis, penglihatatan kabur, hiperemia konjungtiva.

Onset terjadi segera setelah paparan akut dan dapat terjadi sampai beberapa hari tergantung beratnya tingkat keracunan.

2. **Sindroma nikotinic**

Sindroma nikotinic pada umumnya terjadi setelah sindroma muskarinik yang akan mencetuskan terjadinya sindroma intermediate berupa *delayed neuropathy*. Hiperstimulasi *neuromuscular junction* akan menyebabkan fasikulasi yang diikuti dengan *neuromuscular paralysis* yang dapat berlangsung selama 2-18 hari. Paralisis biasanya juga mempengaruhi otot mata, bulbar, leher, tungkai dan otot pernafasan tergantung derajat berat keracunan.

3. **Sindroma sistem saraf pusat**

Sindroma sistem saraf pusat terjadi akibat masuknya pestisida ke otak melalui sawar darah otak. Pada keracunan akut berat akan mengakibatkan terjadinya konvulsi.

4. **Toksisitas organofosfat terhadap sel darah merah dan hemoglobin**

Pada keracunan Organofosfat, sel darah merah banyak yang mengalami lisis yang mengakibatkan penurunan jumlah sel darah merah dan penurunan sintesa hemoglobin. Beberapa jenis pestisida yang digunakan petani di daerah penelitian menggunakan merk dagang Round Up yang bersifat sangat toksik untuk sel darah merah dan sintesa hem, sehingga akan terjadi penurunan kadar sel darah merah dan kadar haemoglobin. Pestisida jenis propanyl (N-3,4-dichlorophenyl) *propanamide* yang banyak digunakan sebagai herbisida juga dapat menyebabkan penurunan kadar hemoglobin. Propanyl dan metabolit utamanya yaitu garam 3,4-dichloroanilide menginduksi konversi Fe^{2+} dalam hemoglobin menjadi Fe^{3+} , membentuk methemoglobin (metHb) dan menurunkan *oxygen carrying capacity* darah.

2.3. Tekanan Darah

Tekanan darah yaitu gaya yang ditimbulkan oleh darah terhadap dinding pembuluh, bergantung pada volume darah yang terkandung di dalam pembuluh dan compliance atau daya regang (*distensibility*), dinding pembuluh yang bersangkutan (seberapa mudah mereka dapat diregangkan). Apabila volume darah yang masuk arteri sama dengan volume darah yang meninggalkan arteri selama periode yang sama, tekanan darah arteri akan konstan²⁸. Namun, yang terjadi bukan seperti ini. Selama sistol ventrikel, sementara hanya sekitar sepertiga darah dari jumlah tersebut yang meninggalkan arteri untuk masuk ke arteriol arteriol. Selama diastole, tidak ada darah yang masuk ke dalam arteri sementara darah terus meninggalkan mereka terdorong oleh recoil elastic²⁸. Tekanan maksimum yang ditimbulkan di arteri sewaktu darah disemprotkan masuk ke dalam arteri selama sistol atau

tekanan sistolik, rata rata adalah 120 mmHg. Tekanan minimum di dalam arteri sewaktu diastole, yakni tekanan diastolic, rata rata 80 mmHg. Tekanan arteri tidak turun menjadi 0 mmHg karena timbul kontraksi jantung berikutnya dan mengisi kembali arteri sebelum semua darah keluar²⁷

Perubahan tekanan arteri selama siklus jantung dapat diukur secara langsung dengan menghubungkan alat pengukur tekanan ke sebuah jarum yang dimasukkan ke dalam sebuah arteri. Namun, pengukuran dapat dilakukan secara tidak langsung dengan menggunakan sfigmomanometer, suatu manset yang dapat dikembungkan, dipakai secara eksternal dan dihubungkan dengan pengukur tekanan. Apabila manset dilingkarkan mengelilingi lengan atas dan kemudian dikembungkan dengan udara, tekanan manset disalurkan melalui jaringan ke arteri brakialis di bawahnya, yaitu pembuluh utama yang mengangkut darah ke lengan bawah, teknik ini melibatkan keseimbangan antara tekanan di manset dengan tekanan di arteri. Apabila tekanan manset lebih besar daripada tekanan di pembuluh, pembuluh terjepit dan tertutup, sehingga tidak ada darah yang mengalir melaluinya. Apabila tekanan darah lebih besar daripada tekanan manset, pembuluh terbuka dan darah mengalir melaluinya²⁷

2.4 Hipertensi dan Obat-obatan Antihipertensi

Hipertensi dapat diklasifikasikan berdasarkan tingginya TD dan berdasarkan etiologinya.

Berdasarkan tingginya Tekanan Darah dapat dilihat pada tabel berikut²⁶

Tabel 3. Klasifikasi Tekanan Darah Menurut WHO

Klasifikasi	Sistol (mmHg)	Diastol (mmHg)
Optimal	< 120	< 80
Normal	<130	<85
Normal tinggi	130 – 139	85 – 89

Hipertensi tingkat 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensi tingkat 2	160 – 179	100 – 109
Hipertensi tingkat 3	>180	>110
HT sisteolik Terisolasi	>140	<90

Berdasarkan Etiologinya hipertensi dibagi menjadi hipertensi esensial dan hipertensi sekunder :

Hipertensi esensial adalah hipertensi tanpa kelainan dasar patologi yang jelas. Lebih dari 90% kasus merupakan hipertensi esensial. Penyebabnya multifaktorial meliputi factor genetic dan lingkungan. Factor genetic mempengaruhi kepekaan terhadap natrium, kepekaan terhadap stress, reaktivitas pembuluh darah terhadap²⁶ vasokonstriktor, resistensi insulin dan lain-lain. Sedangkan yang termasuk factor lingkungan antara lain diet, kebiasaan merokok, stress emosi, obesitas dan lain lain.

Hipertensi sekunder meliputi 5 – 10% kasus hipertensi. Termasuk dalam kelompok ini antara lain hipertensi akibat penyakit ginjal (hipertensi renal), hipertensi endokrin, kelainan saraf pusat, obat obatan dan lain lain³⁰.

2.5 Obat obatan AntiHipertensi

Dikenal 5 kelompok obat lini pertama (first line drug) yang lazim digunakan untuk pengobatan awal hipertensi yaitu diuretic, penyekat reseptor beta adrenergic. Penghambat angiotensi-converting enzyme, penghambat reseptor angiotensin, antagonis kalsium²⁶.

Diuretik bekerja meningkatkan ekskresi natrium, air dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Akibatnya terjadi penurunan curah jantung dan tekanan darah, selain mekanisme tersebutm beberapa diuretic juga menurunkan resistensi perifer sehingga menambah efek hipotensinya, efek ini diduga akibat penurunan

natrium di ruang interstisial dan di dalam sel otot polos pembuluh darah yang selanjutnya menghambat influx kalsium. Hal ini terlihat jelas pada diuretic tertentu seperti golongan tiazid yang mulai menunjukkan efek hipotensif pada dosis kecil sebelum timbulnya diuresis yang nyata

Penghambat Adrenergik menunjukkan berbagai mekanisme penurunan tekanan darah dengan cara

1. Penurunan frekuensi denyut jantung dan kontraktilitas miokard sehingga menurunkan curah jantung
2. Hambatan sekresi renin di sel sel jukstaglomeruler ginjal dengan akibat penurunan produksi angiotensin II
3. Efek sentral yang mempengaruhi aktivitas saraf simpatis perubahan pada sensitivitas baroreseptor perubahan aktivitas neuron adrenergic perifer, dan peningkatan biosintesis prostasiklin.

Penghambat adreno reseptor alfa bloker menurunkan tekanan darah melalui mekanisme menghambat reseptor α_1 menyebabkan vasodilatasi di arteriol dan venula sehingga menurunkan resistensi perifer. Disamping itu, venodilatasi menyebabkan aliran balik vena berkurang yang selanjutnya menurunkan curah jantung. Venodilatasi ini dapat menyebabkan hipotensi ortostatik terutama pada pemberian dosis awal (fenomena dosis pertama), menyebabkan reflex takikardia dan peningkatan aktivitas rennin plasma.

Antagonis Kalsium menghambat influx kalsium pada sel otot polos pembuluh darah dan miokard. Di pembuluh darah, antagonis kalsium terutama menimbulkan relaksasi arteriol, sedangkan vena kurang dipengaruhi. Penurunan resistensi perifer ini sering diikuti oleh reflek takikardia dan vasokonstriksi,, terutama bila menggunakan golongan dihidropiridin kerja pendek. Sedangkan diltiazem dan verapamil tidak menimbulkan takikardia karena efek kronotropik negative langsung pada jantung. Bila reflex takikardia

kurang baik, seperti pada orang tua, maka pemberian antagonis kalsium dapat menimbulkan hipotensi yang berlebihan.

2.6 Obat-obatan Antikoagulan

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 emboli, maupun untuk mencegah bekunya darah *in vitro* pada pemeriksaan laboratorium atau transfuse. Antikoagulan oral dan heparin menghambat pembentukan fibrin dan digunakan secara profilaktik untuk mengurangi insidens tromboemboli terutama pada vena. Kedua macam antikoagulan ini juga bermanfaat untuk pengobatan trombosis arteri karena mempengaruhi pembentukan fibrin yang diperlukan untuk mempertahankan gumpalan trombosit. Pada trombus yang sudah terbentuk, antikoagulan hanya mencegah membesarnya trombus dan mengurangi kemungkinan terjadinya emboli tetapi tidak memperkecil trombus.

Antikoagulan dapat dibagi menjadi 3 kelompok²⁶.

Heparin endogen merupakan suatu mukopolisakarida yang mengandung sulfat. Zat ini disintesis di dalam sel mast dan terutama banyak terdapat di paru, heparin nampaknya dibutuhkan untuk penyimpanan histamine dan protease tertentu di dalam granula sel mast. Bila dilepaskan dari sel mast, heparin dapat dengan cepat dihancurkan oleh makrofag²⁹

Antikoagulan oral merupakan antagonis vitamin K. vitamin K ialah kofaktor yang berperan dalam aktivasi faktor pembekuan darah. Yaitu dalam mengubah residu asam glutamate menjadi residu asam gama-karboksiglutamat. Karena efek antikoagulan oral berdasarkan penghambatan produksi faktor pembekuan, jelaslah bahwa efeknya baru nyata

setelah sedikitnya 12-24 jam, yaitu setelah kadar factor tersebut menurun sampai suatu nilai tertentu.

Antitrombotik adalah obat yyang dapat menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan thrombus yang terutama sering ditemukan pada sistem arteri