

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sakit Kritis

Sakit kritis adalah suatu kondisi atau suatu penyakit dimana kematian sangat mungkin terjadi atau dapat dikatakan mengancam jiwa pasien. Pasien sakit kritis adalah pasien yang mengalami kegagalan pada satu atau lebih organ / sistem organ yang mengakibatkan kelangsungan hidupnya bergantung pada perawatan dan pemantauan dengan alat – alat kedokteran yang canggih. ICU adalah bagian khusus di rumah sakit yang menyediakan perawatan dan pengawasan yang intensif, komprehensif dan berkesinambungan untuk pasien sakit kritis.⁶

2.2 Hemostasis

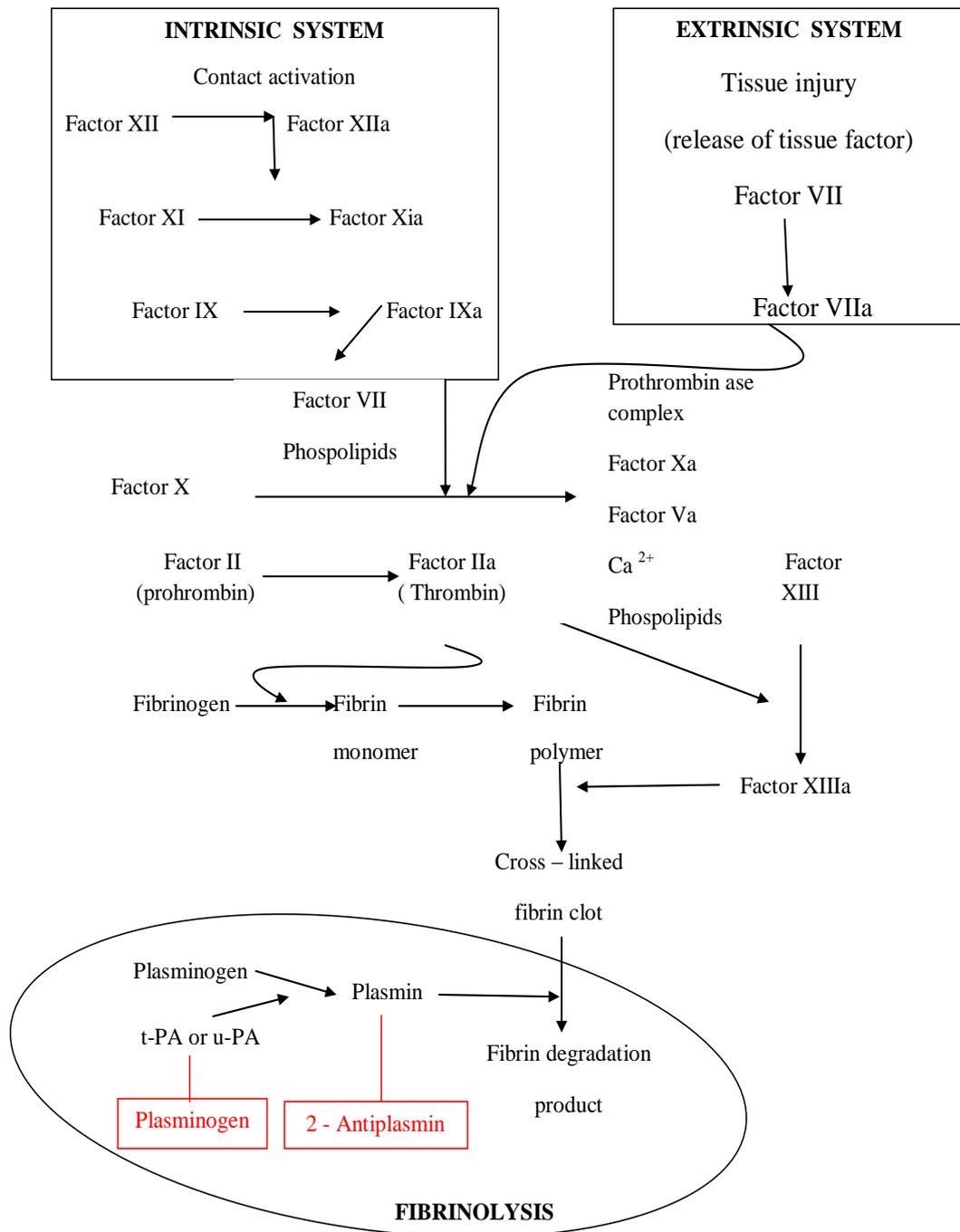
Adalah proses fisiologis yang dilakukan oleh tubuh untuk menghentikan perdarahan pada lesi vaskular. Proses ini dilakukan dengan beberapa tahap yaitu vasokonstriksi, pembentukan sumbat platelet, pembentukan bekuan fibrin, dan akhirnya pertubuhan jaringan fibrosa ke dalam bekuan darah untuk menutup lesi secara permanen.² Proses koagulasi melibatkan berbagai macam komponen seperti endotel pembuluh darah, trombosit, faktor - faktor pembekuan, plasmin, dan banyak lainnya. Adanya gangguan pada sistem ini dapat menimbulkan komplikasi seperti perdarahan ataupun trombosis.^{7,8,9}

2.2.1 Mekanisme Pembekuan Darah

Lebih dari 50 macam zat penting yang mempengaruhi pembekuan darah telah ditemukan dalam darah dan jaringan, beberapa di antaranya mempermudah terjadinya pembekuan disebut *prokoagulan* dan yang lain menghambat pembekuan, disebut *antikoagulan*. Dalam keadaan normal, antikoagulan lebih dominan sehingga darah tidak membeku, tetapi bila pembuluh darah rusak, prokoagulan di daerah yang rusak menjadi teraktivasi dan melebihi aktivitas antikoagulan, dan bekuan pun terbentuk.²

Peneliti-peneliti dalam bidang pembekuan darah semuanya setuju bahwa pembekuan darah terjadi melalui tiga langkah utama:

- 1) Sebagai respons terhadap rupturnya pembuluh darah atau kerusakan darah itu sendiri, maka rangkaian reaksi kimiawi yang kompleks terjadi dalam darah yang melibatkan lebih dari selusin faktor pembekuan darah. Hasil akhirnya adalah terbentuknya suatu kompleks substansi teraktivasi yang secara kolektif disebut *activator protrombin*.
- 2) Activator protrombin mengkatalisis perubahan protrombin menjadi trombin.
- 3) Trombin bekerja sebagai enzim untuk mengubah *fibrinogen* menjadi *benang fibrin* yang merangkai trombosit, sel darah, dan plasma untuk membentuk bekuan.



Gambar 1. Skema sistem koagulasi dan fibrinolisis

2.3 Trombosis Vena Dalam (TVD)

2.3.1 Definisi

TVD merupakan pembentukan bekuan darah pada lumen vena dalam yang diikuti oleh reaksi inflamasi dinding pembuluh darah dan jaringan perivena. TVD sering disebabkan oleh disfungsi endotel pembuluh darah, hiperkoagulabilitas dan gangguan aliran darah vena yang dikenal dengan trias virchow.^{2,6,7,8,12}

2.3.2 Epidemiologi

TVD merupakan kelainan kardiovaskular tersering ketiga setelah penyakit koroner dan stroke. Angka kejadian TVD mencapai 900,000 kasus/tahun, dengan sekitar 300.000 kematian/tahun.¹³ Hampir sepertiga dari seluruh kasus TVD berlanjut menjadi emboli paru (EP) yang menyebabkan 10% dari seluruh kematian di rumah sakit.⁹ Setidaknya 10-33% dari total pasien yang dirawat dan >10% dari pasien-pasien sakit kritis mendapat TVD dari rumah sakit.¹³

2.3.3 Patogenesis

Trombosis adalah proses terbentuknya trombus / bekuan darah dalam pembuluh darah akibat adanya kerusakan endotel yang melapisi pembuluh darah.² Trombus atau bekuan darah yang terbentuk pada vena, arteri, jantung, atau mikrosirkulasi dapat menyebabkan komplikasi akibat obstruksi atau emboli.¹⁰ Trombus adalah bekuan abnormal dalam pembuluh darah yang terbentuk walaupun tidak ada kebocoran. Trombus terbagi menjadi 3 macam yaitu trombus merah (trombus koagulasi), trombus putih (trombus aglutinasi) dan trombus campuran. Trombus merah dimana sel trombosit dan leukosit tersebar rata dalam suatu masa yang terdiri dari eritrosit dan fibrin, sering terdapat pada vena.

Trombus putih terdiri dari fibrin dan lapisan trombosit, leukosit dengan sedikit eritrosit, biasanya terdapat dalam arteri. Bentuk yang paling sering adalah trombus campuran.^{2,11}

Trombosis terjadi jika keseimbangan antara faktor trombogenik dan mekanisme protektif terganggu, dimana faktor – faktor trombogenik meliputi:

- 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) Statis

Sedangkan 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

2.3.4 Faktor Resiko

Faktor-faktor resiko dari TVD adalah sebagai berikut : ¹³

- 1) Imobilisasi dalam waktu yang lama.

- 2) Memiliki riwayat gangguan penggumpalan darah.
- 3) *Bed Rest* dalam keadaan lama
- 4) Cedera atau pembedahan
- 5) Kehamilan
- 6) Kanker
- 7) Inflammatory bowel syndrome
- 8) Gagal jantung
- 9) Pil KB dan terapi pengganti hormon
- 10) Pacemaker dan kateter di dalam vena
- 11) Memiliki riwayat TVD atau emboli pulmonal
- 12) Memiliki berat badan yang berlebih atau obesitas
- 13) Merokok
- 14) Usia tua (di atas 60 tahun)
- 15) Memiliki tinggi badan yang tinggi.

2.3.5 Diagnosis

Dalam mendiagnosis TVD dapat digunakan beberapa macam pemeriksaan yang secara rutin dilakukan antara lain : jumlah trombosit, plasma prothrombin time, *INR* , activated partial thromboplastin time, thrombin time Fibrinogen plasma, dan kadar D-Dimer.⁹ Kombinasi dari ultrasonografi dan pengukuran nilai D-dimer merupakan pilihan pertama dalam diagnosis. Penegakan diagnosis TVD secara cepat dan aman..¹⁵

D-dimer test adalah pemeriksaan immunoassay yang berfungsi mengukur nilai D-dimer dalam sirkulasi. Pemeriksaan ini sangat sensitif akan tetapi tidak

spesifik sehingga lebih berperan untuk menyingkirkan adanya kemungkinan trombosis jika hasilnya negatif. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas 93%, spesifisitas 77% dan nilai prediksi negatif 98% pada TVD proksimal, sedangkan pada TVD daerah betis sensitivitasnya 70%.¹⁶

Pemeriksaan radiologis merupakan pemeriksaan yang penting untuk mendiagnosis trombosis. Pada TVD, pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah venografi/flebografi, ultrasonografi (USG) Doppler (*duplex scanning*), USG kompresi, *Venous Impedance Plethysmography* (IPG) dan MRI. Ketepatan pemeriksaan ultrasonografi Doppler pada pasien dengan TVD proksimal yang simptomatik adalah 94% dibandingkan dengan venografi, sedangkan pada pasien dengan TVD pada betis dan asimtomatik, ketepatannya rendah. Ultrasonografi kompresi mempunyai sensitivitas 89% dan spesivitas 97% pada TVD di daerah betis, hasil negatif palsu dapat mencapai 50%. Pemeriksaan *duplex scanning* mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi untuk mendiagnosis TVD proksimal. Venografi atau flebografi merupakan pemeriksaan standar untuk mendiagnosis TVD, baik pada betis, paha, maupun system ileofemoral. Kerugiannya adalah pemasangan kateter vena dan resiko alergi terhadap bahan radiokontras atau yodium. MRI umumnya digunakan untuk mendiagnosis TVD pada perempuan hamil atau TVD di daerah pelvis, iliaka dan vena kava di mana *duplex scanning* pada ekstremitas bawah menunjukkan hasil negatif.¹⁶

2.3.6 Pencegahan

Metode pencegahan terhadap TVD saat ini adalah ambulasi dini, *graduated* compression stockings, *pneumatic compression devices*, dan antikoagulan seperti warfarin, UFH subkutan, dan LMWH.¹⁷

Penggunaan regimen harus didasarkan pada tampilan klinis dan faktor resiko yang dimiliki oleh pasien. *Graduated compression stockings* dipasang pada ekstremitas bawah dan memiliki profil tekanan yang berbeda sepanjang stocking dengan tujuan mengurangi penumpukan darah vena. Penelitian menunjukkan pencegahan ini cukup efektif dengan efek samping minimal. *Pneumatic compression devices* juga disebut *sequential compression devices* memanjang sampai ke lutut atau paha dan juga digunakan sebagai profilaksis TVD. Penggunaan *pneumatic compression devices* mengurangi resiko pembentukan gumpalan darah dengan menstimulasi pelepasan faktor fibrinolisis juga dengan kompresi mekanis dan pencegahan penggumpalan darah vena.¹⁶

2.4 Heparin

Heparin merupakan antikoagulan injeksi, dengan waktu mula kerja cepat dan sering digunakan untuk kasus darurat. Heparin berasal dari bahasa Yunani hepar yang berarti liver.⁴

Heparin adalah suatu campuran heterogen dari *sulfated mucopolysaccharide*.²⁰ Obat ini terikat ke permukaan sel endotel aktivitas biologinya bergantung pada penghambat protease plasma antitrombin III.¹⁸ Dalam keadaan normal, heparin terdapat sebagai kompleks makromolekul bersama

histamine dan 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 selain daripada sebagai antikoagulan, tujuan utama dari sekresi heparin adalah untuk pertahanan terhadap bakteri dan benda asing.¹⁸

2.4.1 Indikasi

Heparin merupakan satu-satunya antikoagulan yang diberikan secara parenteral dan merupakan obat pilihan bila diperlukan efek yang cepat, misalnya untuk emboli paru dan TVD, 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. Penggunaan heparin jangka panjang juga dapat bermanfaat bagi pasien yang mengalami tromboemboli berulang meskipun telah mendapat antikoagulan oral. Heparin juga digunakan untuk pengelolaan awal pasien angina tidak stabil atau infark miokard akut, selama dan sesudah angioplasty koroner atau pemasangan stent, dan selama operasi yang membutuhkan bypass kardiopulmonar. Heparin juga dapat digunakan untuk pasien *disseminated intravascular coagulation* (DIC).¹⁹

2.4.2 Farmakodinamik

2.4.2.1 Mekanisme Kerja

Efek antikoagulan heparin timbul karena ikatannya dengan antitrombin-III. Antitrombin-III berfungsi menghambat protease faktor pembekuan termasuk

faktor IIa (thrombin), Xa dan IXa, dengan cara membentuk kompleks yang stabil dengan protease faktor pembekuan. Heparin yang terikat dengan antitrombin-III mempercepat pembentukan kompleks tersebut sampai 1000 kali. Bila kompleks antitrombin-III-protease sudah terbentuk, heparin dilepaskan untuk selanjutnya membentuk ikatan baru dengan antitrombin.¹⁹

Hanya sekitar 1/3 molekul heparin yang dapat terikat kuat dengan antitrombin-III. Heparin berat molekul tinggi (5000-30.000) memiliki afinitas kuat dengan antitrombin dan menghambat dengan nyata pembekuan darah. Heparin berat molekul rendah efek antikoagulannya terutama melalui penghambatan faktor Xa oleh antitrombin, karena umumnya molekulnya tidak cukup panjang untuk mengkatalisis penghambatan thrombin.¹⁹

Terhadap lemak darah, heparin bersifat lipotropik, yaitu memperlancar transfer lemak darah ke dalam depot lemak. Aksi penjernih ini terjadi karena heparin membebaskan enzim-enzim yang menghidrolisis lemak, salah satu di antaranya ialah lipase lipoprotein ke dalam sirkulasi serta menstabilkan aktivitasnya. Efek lipotropic ini dapat dihambat oleh protamin.¹⁹

2.4.2.2 Pengaruh heparin terhadap hasil pemeriksaan darah

Bila ditambahkan pada darah, heparin tidak mengubah hasil pemeriksaan rutin kimia darah, tetapi heparin mengubah bentuk eritrosit dan leukosit. Uji fragilitas tidak dapat dilakukan pada darah berheparin karena heparin mencegah hemolisis. Hitung leukosit darah yang bercampur heparin in vitro harus dilakukan dalam dua jam, sebab setelah 2 jam leukosit dapat menghilang. Nilai laju endap

eritrosit (BSR) darah berheparin juga berbed dibandingk daarah dengan senyawa oksalat atau sitrat.¹⁹

Sampel darah yang diambil melalui kanula i.v, yang sebelumnya secara intermiten dilalui larutan garam berheparin, mengandung kadar asam lemak bebas yang mengikat. Hal ini akan menghambat ikatan protein plasma dari obat-obat lipofilik misalnya propranolol, kuinidin, fenitoin dan digoksin sehingga mempengaruhi pengukuran kadar obat-obat tersebut.¹⁹

2.4.2.3 Monitoring

agar obat efektif mencegah pembekuan darah dan tidak menimbulkan perdarahan maka diperlukan penentuan dosis yang tepat, pemeriksaan darah berulang dan tes laboratorium yang dapat dipercaya hasilnya. Pada saat ini telah terbukti bahwa dosis kecil heparin yang diberikan subkutan untuk mencegah emboli vena tidak memerlukan pemeriksaan darah berulang. Akan tetapi karena respons pasien terhadap heparin bervariasi maka mungkin satu atau 2 tes untuk aktivitas heparin diperlukan pada permulaan pengobatan. Monitoring pemeriksaan laboratorium mungkin diperlukan bila dosis standar heparin diberikan secara intermiten IV atau secara infus IV. Berbagai tes yang dianjurkan untuk memonitor pengobatan dengan heparin ialah waktu pembekuan darah (*whole blood clotting time*), *partial thromboplastin time* (PTT) atau *activated partial thromboplastin time* (aPTT). Tes aPTT ialah yang paling banyak dilakukan. Thrombosis umumnya dapat dicegah bila aPTT 1,8-2,5 kali nilai normal.¹⁹

2.4.3 Farmakokinetik

heparin tidak diabsorpsi secara oral, karena itu diberikan secara subkutan (s.k) atau intravena (i.v). Pemberian secara s.k bioavailabilitasnya bervariasi, mula kerjanya lambat 1-2 jam tetapi masa kerjanya lebih lama. Heparin berat molekul rendah diabsorpsi lebih teratur. Suntikan i.m dapat menyebabkan terjadinya hematoma yang besar pada tempat suntikan dan absorpsinya tidak teratur serta tidak dapat diramalkan. Efek antikoagulan segera timbul pada pemberian suntikan bolus i.v dengan dosis terapi, dan terjadi kira-kira 20-30 menit setelah suntikan s.k. Heparin cepat dimetabolisme terutama di hati. Masa paruhnya tergantung dosis yang digunakan, suntikan i.v 100, 400, atau 800 unit/kgBB memperlihatkan masa paruh masing-masing kira-kira 1, 2^{1/2}, dan 5 jam. Masa paruh mungkin memendek pada pasien emboli paru dan memanjang pada pasien sirosis hepatitis atau penyakit ginjal berat. Heparin berat molekul rendah mempunyai masa paruh yang lebih panjang daripada heparin standar. Metabolit inaktif diekskresi melalui urin. Heparin diekskresi dalam bentuk utuh melalui urin hanya bila digunakan dosis besar i.v.¹⁹

2.4.4 Efek samping dan intoksikasi

Bahaya utama pemberian heparin ialah perdarahan. Meskipun dahulu dilaporkan perdarahan terjadi 1-33% pasien yang mendapat heparin, penelitian akhir-akhir ini pada pasien tromboemboli vena yang mendapat heparin IV terjadi pada kurang dari 3% pasien. Insidens perdarahan tidak mengikat pada pasien yang mendapat heparin berat molekul rendah. Jumlah episode perdarahan nampaknya meningkat dengan meningkatnya dosis dosis total per hari dan dengan derajat

perpanjangan aPTT, meskipun pasien dapat mengalami perdarahan dengan nilai aPTT dalam kisaran terapeutik. Dalam hal ini perdarahan kadang-kadang disebabkan oleh operasi baru, adanya trauma, penyakit tukak lambung, dan gangguan fungsi trombosit. Selama masa tromboemboli akut, resistensi atau toleransi terhadap heparin dapat terjadi, dan karena itu efek antikoagulan harus dimonitor dengan tes pembekuan darah misalnya aPTT.¹⁹

Perdarahan dapat berupa perdarahan saluran cerna dan hematuria. Wanita usia lanjut dan pasien gagal ginjal umumnya lebih mudah mengalami komplikasi perdarahan. Perdarahan ringan akibat heparin biasanya cukup diatasi dengan menghentikan pemberian heparin. Tetapi perdarahan yang cukup berat perlu dihentikan secara cepat, dengan pemberian protamin sulfat, suatu antagonis heparin yang diberikan melalui infus i.v secara lambat.¹⁹

2.4.5 Kontraindikasi

Heparin dikontraindikasikan pada pasien yang sedang mengalami perdarahan atau cenderung mengalami perdarahan misalnya :¹⁹

- Pasien hemofilia
- 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 medulla spinalis dan pasien yang mengalami pungsi lumbal atau anestesi blok. Heparin juga dikontraindikasikan pada pasien yang mendapat dosis besar etanol, peminum alkohol dan pasien yang hipersensitif terhadap heparin.¹⁹

2.4.6 Posologi

Untuk pengobatan tromboemboli vena dimulai dengan satu suntikan bolus 5000 U, diikuti dengan 1200-1600 U/jam yang diberikan melalui infus i.v. Kisaran terapeutik heparin standar umumnya dicapai bila kadar heparin plasma 0,3-0,7 U/mL yang ditentukan dengan suatu *assay anti-faktor Xa*. Umumnya diasumsikan efek terapeutik tercapai bila waktu pembekuan 1,8-2,5 kali nilai normal aPTT. Pada pasien yang tidak mencapai kadar terapeutik dalam 24 jam pertama, resiko kambuhnya tromboemboli lebih besar. Pada awal pengobatan aPTT perlu diukur dan kecepatan infus disesuaikan tiap 6 jam; penyesuaian dosis dapat dibantu dengan suatu nomogram. Bila dosis mantap sudah dicapai, cukup dilakukan pemantauan tiap hari.¹⁹

Heparin subkutan dapat diberikan bagi pasien yang memerlukan pengobatan anti-koagulan jangka panjang tetapi warfarin tidak boleh diberikan (misalnya selama masa kehamilan). Dosis total sekitar 35.000 U/hari diberikan sebagai dosis terbagi setiap 8 atau 12 jam biasanya cukup untuk mencapai nilai aPTT 1,5 kali nilai kontrol. Pemantauan umumnya tidak dilakukan bila dosis

mantap sudah dapat ditentukan.¹⁹

Untuk mencegah trombosis vena dalam dan tromboemboli pada pasien yang peka, digunakan heparin dosis rendah, disarankan 5000 U heparin diberikan secara subkutan tiap 8-12 jam. Pemantauan laboratorium tidak dibutuhkan karena rangkaian pengobatan tersebut tidak memperpanjang aPTT.¹⁹

Preparat heparin berat molekul rendah (misalnya enoksaparin, deltaparin, ardeparin, nadroparin) diberikan dengan regimen dosis tetap atau disesuaikan dengan berat badan secara suntikan subkutan, 1 atau 2 kali sehari. Dosis enoksaparin untuk mencegah trombosis vena dalam setelah operasi pinggul adalah 30 mg dua kali sehari, sedangkan dosis deltaparin yang dianjurkan 2.500 unit subkutan 1 kali sehari.¹⁹

2.5 D-dimer

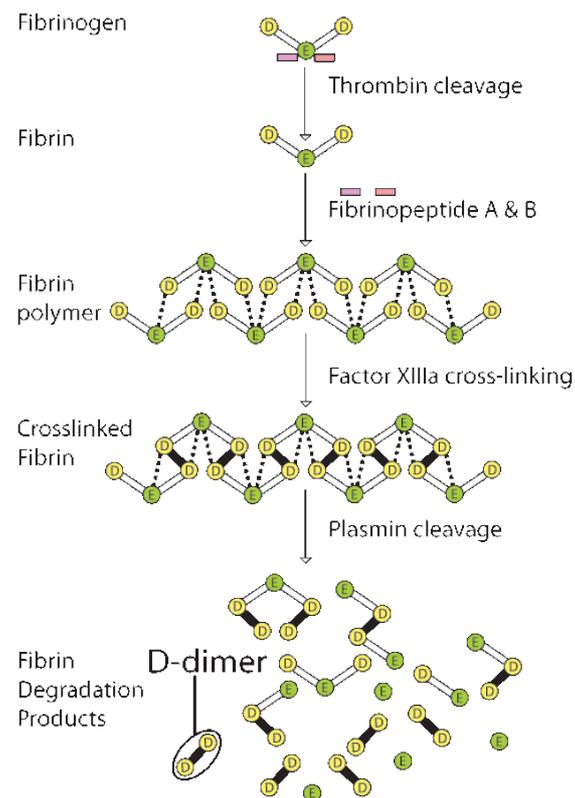
D-Dimer merupakan suatu protein yang dihasilkan selama proses penghancuran bekuan fibrin. D-Dimer digunakan untuk mendeteksi *cross linked* fibrin dari fragmen protein yang dihasilkan oleh aktivitas proteolitik plasmin terhadap fibrin atau fibrinogen. Kadar D-dimer normal <500 ng/dl.⁸ Meningkatnya kadar D-dimer berhubungan dengan meningkatnya aktivitas sistem koagulasi.^{7,9}

Deteksi adanya fibrin ikat silang, FDP dari D Dimer menunjukkan adanya reaksi fibrinolisis. Hal ini menunjukkan adanya hubungan antara uji D-dimer pada diagnosis tromboemboli. Kenaikan konsentrasi D-dimer menunjukkan keberadaan

trombus, dan hal ini dapat ditemukan pada keadaan TVD, emboli pulmo dan *DIC*.

7,9

Generation of D-dimer from cross-linked fibrin



Gambar 2. Skema sintesis D-dimer

Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan yaitu: ²¹

- 1) Trauma, pasca tindakan bedah
- 2) Infeksi
- 3) Kehamilan, eklampsia
- 4) Penggunaan obat antikoagulan
- 5) Pengambilan sampel terlalu dini

- 6) Sampel lipemik (karena asupan tinggi lemak sebelum diperiksa) dan sampel hemolisis
- 7) Penundaan pemeriksaan setelah beberapa hari